



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation 7 : C07D 471/04, A61K 31/435 // (C07D 471/04, 231:00, 221:00)</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/06569</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Februar 2000 (10.02.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05074</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Juli 1999 (16.07.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 34 044.3 29. Juli 1998 (29.07.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, D-42113 Wuppertal (DE). FEURER, Achim [DE/DE]; Schlinghofenerstrasse 36, D-51519 Odenthal (DE). ALONSO-ALIJA, Cristina [ES/DE]; Feuerbachstrasse 7, D-42781 Haan (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, D-42651 Solingen (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, D-42327 Wuppertal (DE). HÜTTER, Joachim [DE/DE]; Teschensudbergerstrasse 13, D-42349 Wuppertal (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/DE]; Ziegelackerweg 10, D-69198 Schriesheim (DE). STAHL, Elke [DE/DE]; Reuterstrasse 124, D-51467 Bergisch Gladbach (DE).</p>		<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>
<p>(54) Title: SUBSTITUTED PYRAZOLE DERIVATIVES CONDENSED WITH SIX-MEMBERED HETEROCYCLIC RINGS</p> <p>(54) Bezeichnung: MIT SECHSGLIEDRIGEN HETEROCYCLISCHEN RINGEN KONDENSIERTE SUBSTITUIERTE PYRAZOLDERIVATE</p> <div data-bbox="665 1165 966 1312" data-label="Chemical-Block"> <p style="text-align: center;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention concerns novel substituted pyrazole derivatives of general formula (I), wherein R¹, R², R³ and A have the indicated meaning. The invention also relates to a method for the production of said derivatives and to their use as medicaments, especially as medicaments for the treatment of cardiovascular diseases.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Pyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin R¹, R², R³ und A die angegebenen Bedeutungen haben, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

MIT SECHSTGLIEDRIGEN HETEROCYCLISCHEN RINGEN KONDENSIERTE SUBSTITUIERTE PYRAZOLDERIVATE

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Pyrazol-Derivate, Verfahren zu
5 ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als
Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach den An-
sprüchen 1 bis 10.

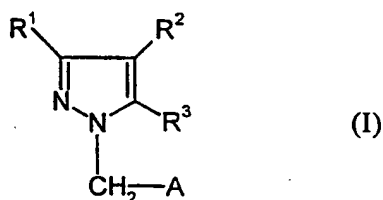
Es ist bereits bekannt, daß 1-Benzyl-3-(substituierte heteroaryl)-kondensierte
10 Pyrazol-Derivate die Thrombozytenaggregation inhibieren (vgl. EP 667 345 A1).

WO 98/16223 offenbart die Verwendung von 1-Benzyl-3-(substituiertes-Hetaryl)-
kondensierten Pyrazolderivaten zur Behandlung von speziellen Erkrankungen des
Herz-Kreislaufsystems und des Zentralnervensystems.

15 WO 98/16507 offenbart Heterocyclylmethyl-substituierte Pyrazolderivate und ihre
Verwendung bei der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

WO 98/23619 offenbart ebenfalls substituierte Pyrazolderivate zur Behandlung von
20 Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen
Formel (I)



25

in welcher

R¹ für einen gesättigten oder aromatischen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der über ein Stickstoffatom gebunden sein kann,

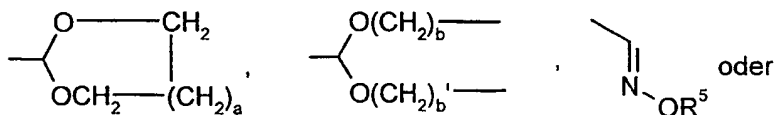
5 und der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch einen Rest der Gruppe (i) substituiert ist, bestehend aus

Wasserstoff, Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio
 10 oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit
 15 jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁴ substituiert sein kann,

worin

20 R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder einem Rest der Formel



25 -S(O)_c-NR⁶R⁷

substituiert ist,

worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind, und eine
Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

5

R⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder
verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

15

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff oder geradkettiges oder
verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlen-
stoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls
durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Koh-
lenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis
10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das
seinerseits durch Halogen substituiert sein
kann,

20

oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen
bedeuten, das gegebenenfalls durch
Halogen substituiert ist,

25

oder

Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen
bedeuten,

oder

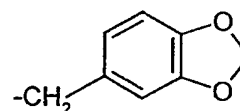
30

R⁶ und R⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5-
bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus
bilden, der gegebenenfalls ein weiteres

Sauerstoffatom oder einen Rest $-NR^8$ enthalten kann,

worin

R^8 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

und mindestens einem Rest aus der Gruppe (ii) substituiert ist, bestehend aus

einem 3-8-gliedrigen Ring, der gesättigt, ungesättigt oder partiell ungesättigt sein kann, 1-4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthält und der auch über N gebunden sein kann, wobei Imidazolyl, Imidazolinyll, Imidazolidinyll, Morpholino, Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin, Triazolyl, Pyrrol, Thiomorpholino, s-Oxothiomorpholino und S,S-Dioxothiomorpholino besonders bevorzugt sind, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch

einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der zwei Sauerstoffatome als Ringglieder enthält und mit dem 3-8-gliedrigen Ring eine bicyclische Einheit oder eine Spiroeinheit bildet, und/oder Hydroxy, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, wobei Alkyl, Acyl und Alkoxycarbonyl, durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und
einem Arylring mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, der durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und
(C₂-C₁₀)Alkenyl, (C₂-C₁₀)Alkynyl, (C₇-C₂₀)Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Aryl, Heteroaryl, Halogen, Cyano, Dialkylamino, Cycloalkyl, Alkylamin, Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁴

worin

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet

und
(C₁-C₆)Alkyl, das 1- bis 3-fach durch Aryl, Heteroaryl, Halogen(e) Cyano, Dialkylamino, Alkylamino oder Cycloalkyl substituiert ist,

und

Acyl, das durch Halogen(e), besonders bevorzugt Fluor, oder Acyloxy, Arylthio oder Heteroarylthio substituiert ist,

5

und

-NO oder Resten der Formeln $-\text{SO}_3\text{H}$ oder $-\text{S}(\text{O})_d\text{R}^9$,

worin

10

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

15

R^9 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

20

und

einem Rest der Formel $\text{PO}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$,

25

worin

30

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

und

Oxycycloalkyl mit 3 bis 8 Ringgliedern oder Resten der Formeln
-CON=C(NH₂)₂, -C=NH(NH₂), -NH-C(=NH)NH₂ oder (CO)_eNR¹²R¹³

5

worin

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

10

R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14
Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14
Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoff-
atomen oder einen gesättigten oder ungesättigten 3- bis
10-gliedrigen Ring mit bis zu 5 Heteroatomen aus der
Reihe N, O, S bedeuten, wobei die genannten Reste
gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Koh-
lenstoffatom, Heterocyclyl, Cycloalkyl mit 3 bis 7
Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder
Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen substituiert sein können,

15

20

und im Fall, daß e = 1 bedeutet,

25

R¹² und R¹³ auch unter Einbeziehung des Stickstoffatoms, an
das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring
mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bilden
können, der gegebenenfalls bis zu 3-fach substituiert
sein kann durch Hydroxy, Alkoxy oder Alkyl mit
jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen,

30

und im Fall, daß $e = 0$ bedeutet,

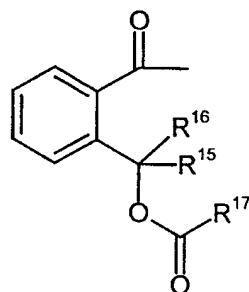
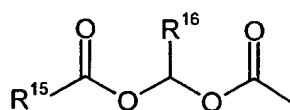
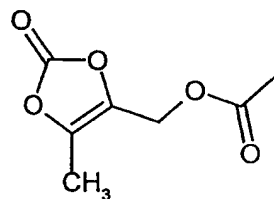
R^{12} und R^{13} auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches
Acyl mit bis 14 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl,
geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder
Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen
oder einen Rest der Formel $-SO_2R^{14}$ bedeuten können

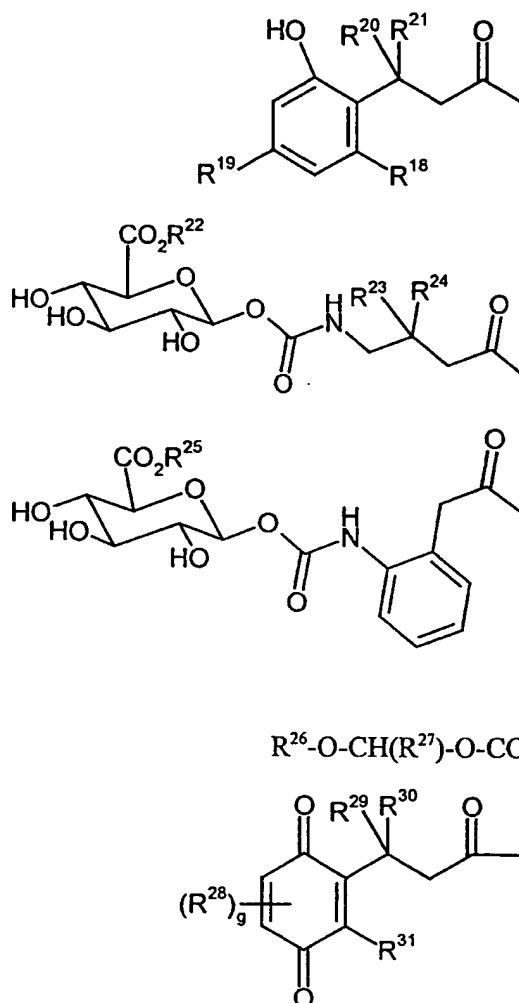
worin

R^{14} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

R^{12} und R^{13} auch Reste der Formeln





bedeuten

worin

5

R^{15} - R^{16} und R^{18} - R^{31} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

5

10 oder

15

20

25

30

worin

5 R^{32} und R^{33} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

10 R^{32} Wasserstoff bedeutet und

R^{33} Acyl bedeutet

15 und/oder gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-
fach gleich oder verschieden durch Halogen oder durch geradkettiges oder
verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen
substituiert sein kann

 und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-N=CH-NR^{34}R^{35}$
substituiert ist,

20

worin

25 R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen bedeuten,

30 A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit
bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder für Phenyl steht,
die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Amino,
Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl,
Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6

Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_h-NR^{36}R^{37}$ substituiert ist,

worin

h eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{36} und R^{37} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren isomere Formen und Salze.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^I für einen gesättigten oder aromatischen 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der über ein Stickstoffatom gebunden sein kann,

und der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch einen Rest der Gruppe (i) substituiert ist, bestehend aus

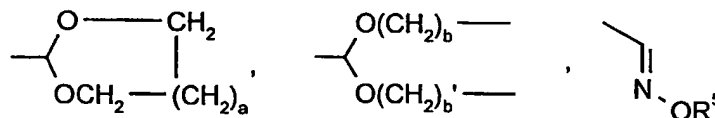
Wasserstoff, Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder

verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁴ substituiert sein kann,

worin

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder einem Rest der Formel



substituiert ist,

worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind, und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

R⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und mindestens einem Rest aus der Gruppe (ii) substituiert ist, bestehend aus

5 einem 3-8-gliedrigen Ring, der gesättigt, ungesättigt oder partiell ungesättigt sein kann, 1-4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthält und der auch über N gebunden sein kann, wobei Imidazolyl, Imidazoliny, Imidazolidiny, Morpholino, Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin, Triazolyl, Pyrrol, Thiomorpholino, S-Oxothiomorpholino und S,S-Dioxothiomorpholino besonders bevorzugt sind, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch

10 einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der zwei Sauerstoffatome als Ringglieder enthält und mit dem 3-8-gliedrigen Ring eine bicyclische Einheit oder eine Spiroeinheit bildet, und/oder Hydroxy, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, wobei Alkyl, Acyl und Alkoxycarbonyl durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder

15 Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und

20 einem Arylring mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, der durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und

25 (C₂-C₁₀)Alkenyl, (C₂-C₁₀)Alkiny, (C₇-C₂₀)Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Aryl, Heteroaryl, Halogen, Cyano, Dialkylamino, Cycloalkyl, Alkylamin, Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁴

30

worin

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet

und

5 (C₁-C₆)Alkyl, das 1- bis 3-fach durch Aryl, Heteroaryl, Halogen(e) Cyano, Dialkylamino, Alkylamino oder Cycloalkyl substituiert ist,

und

10 Acyl, das durch Halogen(e), besonders bevorzugt F, oder Acyloxy, Arylthio oder Heteroarylthio substituiert ist,

und

-NO oder Resten der Formeln -SO₃H oder -S(O)_dR⁹,

15 worin

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

20 R⁹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme
25 gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und

30 einem Rest der Formel PO(OR¹⁰)(OR¹¹),

worin

5 R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

und

10 Oxycycloalkyl mit 3 bis 8 Ringgliedern oder Resten der Formeln $-\text{CON}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, $-\text{C}=\text{NH}(\text{NH}_2)$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ oder $(\text{CO})_e\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$

worin

15 e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

20 R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen gesättigten oder ungesättigten 3- bis 10-gliedrigen Ring mit bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bedeuten, wobei die genannten Reste
25 gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatom, Heterocyclyl, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

30

und im Fall, daß $e = 1$ bedeutet,

R^{12} und R^{13} auch unter Einbeziehung des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bilden können, der gegebenenfalls bis zu 3-fach substituiert sein kann durch Hydroxy, Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen,

und im Fall, daß $e = 0$ bedeutet,

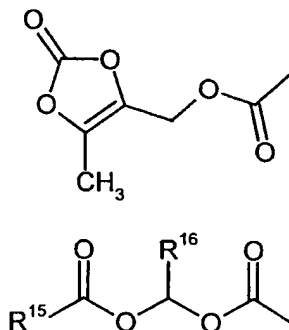
R^{12} und R^{13} auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 14 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-SO_2R^{14}$ bedeuten können

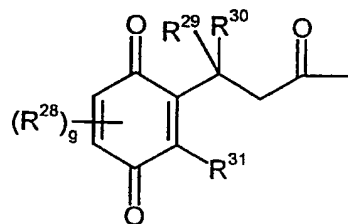
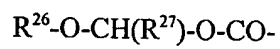
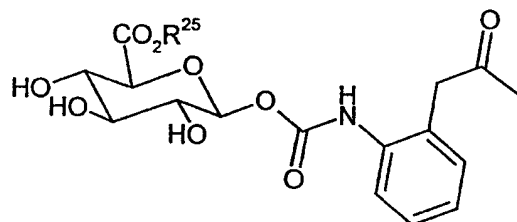
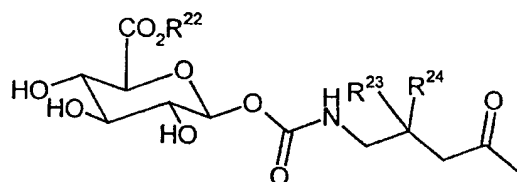
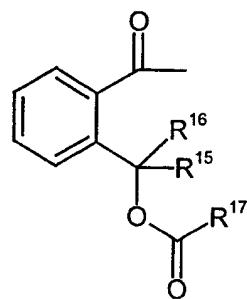
worin

R^{14} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

R^{12} und R^{13} auch Reste der Formeln





bedeuten

worin

R^{15} - R^{16} und R^{18} - R^{31} gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5 g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und

10 R^{17} Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3
bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

mit der Maßgabe, daß im Fall, daß $e = 0$ bedeutet, R^{12} und R^{13}
nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen,

15
oder

20 R^1 für einen Purinrest steht, der gegebenenfalls bis zu dreifach durch Halogen,
Azido, Cyano, Hydroxy, Amino, Monoalkylamino mit bis zu 5
Kohlenstoffen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Alkyl
mit bis zu 5 Kohlenstoffen und/oder Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffen
substituiert sein kann,

25 R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen anellierten Pyridyl-, Pyrimidinyl-,
Pyrazinyl- oder Pyridazinylring bilden,
die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl,
Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl,
Alkylthio oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen,
30 Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder
verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen
substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl,

geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder

die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{32}R^{33}$ substituiert sind,

worin

R^{32} und R^{33} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R^{32} Wasserstoff bedeutet

und

R^{33} Formyl bedeutet

und/oder die oben aufgeführten anellierten Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinyl-Ringe gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann.

A für Thienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Phenyl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkylloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl

mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,

und deren isomere Formen und Salze.

5

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

R¹ für einen Pyrimidinrest steht,

10

der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch einen Rest der Gruppe (i) substituiert ist, bestehend aus

15

Wasserstoff, Amino, Hydroxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Cyano oder Halogen

und mindestens einem Rest aus der Gruppe (ii) substituiert ist, bestehend aus

20

einem 5-6-gliedrigen Ring, der gesättigt, ungesättigt oder partiell ungesättigt sein kann, 1-3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthält und der auch über N gebunden sein kann, wobei Imidazolyl, Imidazoliny, Imidazolidiny, Morpholino, Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin, Triazolyl, Pyrrol und Thiomorpholino besonders bevorzugt sind,

25

und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch einen 5-gliedrigen Ring, der zwei Sauerstoffatome als Ringglieder enthält und mit dem 3-8-gliedrigen Ring eine bicyclische Einheit oder eine Spiroeinheit wie beispielsweise einen 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decan- und 1.5-Dioxa-9-azaspiro[5.5]undecanrest bildet, und/oder Hydroxy, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl

30

oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, wobei Alkyl, Acyl und Alkoxycarbonyl durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

5

und
einem Tolyrest,

10

und
C₇-Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Cyano,

und
(C₁-C₅)Alkyl, das 1- bis 3-fach durch Halogen(e), Cyano, Aryl und
Acyloxy substituiert ist,

15

und
-NO oder Resten der Formeln -S(O)_dR⁹,

20

worin

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

25

R⁹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4
Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen oder
Thienyl bedeutet,

und
einem Rest der Formel PO(OR¹⁰)(OR¹¹),

30

worin

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5

und

Resten der Formeln $-NH-C(=NH)NH_2$ oder $(CO)_eNR^{12}R^{13}$

worin

10

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die genannten Reste gegebenenfalls durch Aryl mit 6 Kohlenstoffatom, Furyl, Cycloalkyl mit 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, geradkettiges Alkoxy mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

20

und im Fall, daß $e = 1$ bedeutet,

25

R^{12} und R^{13} auch unter Einbeziehung des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bilden können, der gegebenenfalls bis zu 2-fach substituiert sein kann durch Hydroxy oder Methyl,

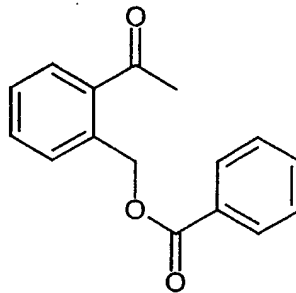
und im Fall, daß $e = 0$ bedeutet,

R^{12} und R^{13} auch geradkettiges Acyl mit bis 14 Kohlenstoffatomen mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen bedeuten können

5

und/oder

R^{12} und R^{13} auch einen Rest der Formel



bedeuten

10

mit der Maßgabe, daß im Fall, daß $e = 0$ bedeutet, R^{12} und R^{13} nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen,

oder

15

R^1 für einen Purinrest steht, der gegebenenfalls bis zu zweifach durch Halogen, Azido, Amino, Monoalkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffen und/oder Methyl substituiert sein kann,

20

R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Pyridyl- oder Pyrimidinytring bilden,

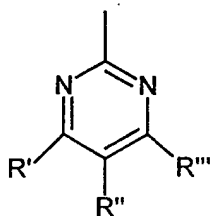
A für Phenyl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,

und deren isomere Formen und Salze.

Erfindungsgemäß insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen

5

R^1 für einen Rest der Formel



10

steht,

worin

R^1 für NH_2 steht

15

R'' für gegebenenfalls substituiertes Morpholino, Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin, Triazolyl oder Thiomorpholino steht

und

20

R''' für Wasserstoff oder NH_2 steht.

Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen, bei denen R'' für Morpholinyl steht.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethan-
10 sulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der
15 erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendi-
20 amin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die
25 Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders
30 angegeben im allgemeinen die folgende Bedeutung:

Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodeyl, Eicosyl genannt.

5

Alkenyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.

10

Alkinyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.

15

Acyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

20

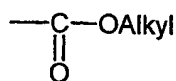
Alkoxy steht im allgemeinen für einen über einen Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym verwendet.

25

Alkoxyalkyl steht im allgemeinen für einen Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der durch einen Alkoxyrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

30

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

5 Alkyl steht hierbei im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

10 Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

15 Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im allgemeinen bis zu 8 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy. Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.

20 Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

25 Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,2,3-Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl,

30

Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyranyl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest.

- 5 Weiterhin ist Gegenstand der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei dem man in Abhängigkeit der verschiedenen Bedeutungen der oben unter R^2 und R^3 aufgeführten Heterocyclen

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II) (II)

10

R^1 -D (II)

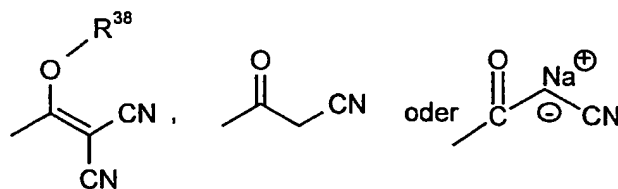
in welcher

15

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

und

D für Reste der Formeln



20

steht,

in welchen

25

R^{38} für C_1 - C_4 -Alkyl steht,

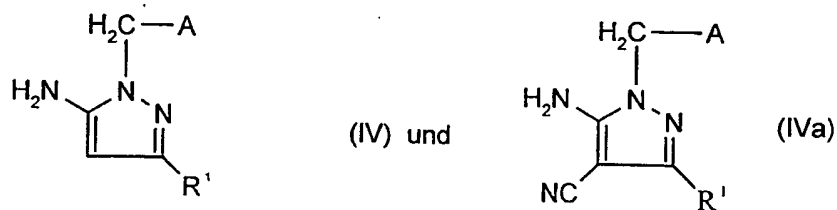
durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

$A-CH_2-NH-NH_2$ (III)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat

5 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) oder (IVa)



in welcher

10

A und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

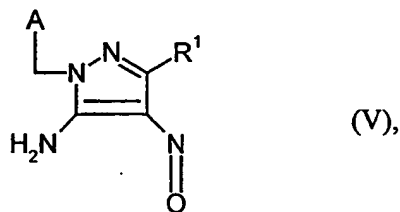
15 und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) anschließend mit Carbonsäuren, Nitrilen, Formamiden oder Guanidiniumsalzen cyclisiert,

20 und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit 1,3-Dicarbonyl-Derivaten, deren Salze, Tautomeren, Enolether oder Enaminen, in Anwesenheit von Säuren und gegebenenfalls unter Mikrowellen cyclisiert,

oder

25

[B] im Fall, daß R^2 und R^3 gemeinsam einen Pyrazinring bilden, Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zunächst durch Nitrosierung in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



5

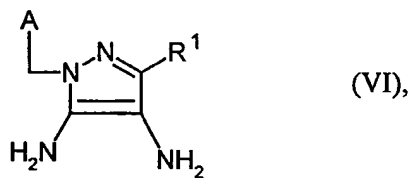
überführt,

in welcher

10

A und R^1 die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem zweiten Schritt durch eine Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



15

in welcher

A und R^1 die oben angegebene Bedeutung haben,

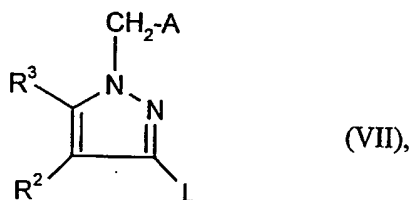
20

herstellt,

und abschließend mit 1,2-Dicarbonylverbindungen, vorzugsweise wäßriger Glyoxallösung cyclisiert,

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

A^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

und

L für einen Rest der Formel $-\text{SnR}^{39}\text{R}^{40}\text{R}^{41}$, ZnR^{42} , Iod, Brom oder Triflat steht,

worin

R^{39} , R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und

R^{42} Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

$R^1\text{-T}$

(VIII)

(VIII),

in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat

5

und

im Fall $L = \text{SnR}^{39}\text{R}^{40}\text{R}^{41}$ oder ZnR^{42}

10

T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

im Fall $L = \text{Iod, Brom oder Triflat}$

15

T für einen Rest der Formel $\text{SnR}^{39}\text{R}^{40}\text{R}^{41'}$, $\text{ZnR}^{42'}$ oder $\text{BR}^{43'}\text{R}^{44'}$ steht,

worin

20

R^{39} , R^{40} , $R^{41'}$ und $R^{42'}$ die oben angegebene Bedeutung von R^{39} , R^{40} , R^{41} und R^{42} haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,

25

$R^{43'}$ und $R^{44'}$ gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

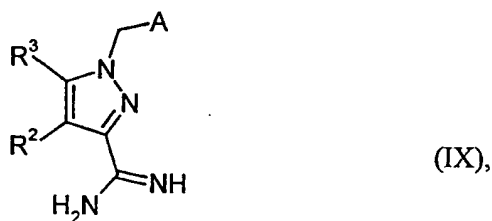
30

in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base,

oder

[D] im Fall, daß R^1 für einen gegebenenfalls substituierten Pyrimidinrest steht, Amidine der allgemeinen Formel (IX)

5

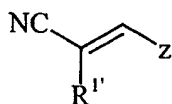


in welcher

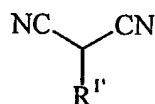
A , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

10

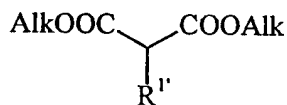
beispielsweise mit Verbindungen der allgemeinen Formel (X), (Xa), (Xb) oder (Xc)



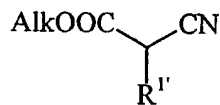
(X)



(Xa)



(Xb)



(Xc)

15

in welchen

R^1 für den oben unter R^1 aufgeführten gegebenenfalls substituierten Cycloalkylrest steht;

Alk für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise bis zu vier Kohlenstoffatomen steht;

5 und

10 Z für eine NH_2 -Gruppe, Monoalkylaminogruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Dialkylaminogruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, einen über den Stickstoff gebundenen Piperidino- oder Morpholinorest, Hydroxyl, Alkoxy mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder Aroyloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht,

umsetzt,

15

und im Fall der Gruppen $-\text{S}(\text{O})_c\text{NR}^6\text{R}^7$ und $-\text{S}(\text{O})_c\text{NR}^6\text{R}^7$ ausgehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zunächst mit Thionylchlorid und in einem zweiten Schritt mit den entsprechenden Aminen umsetzt

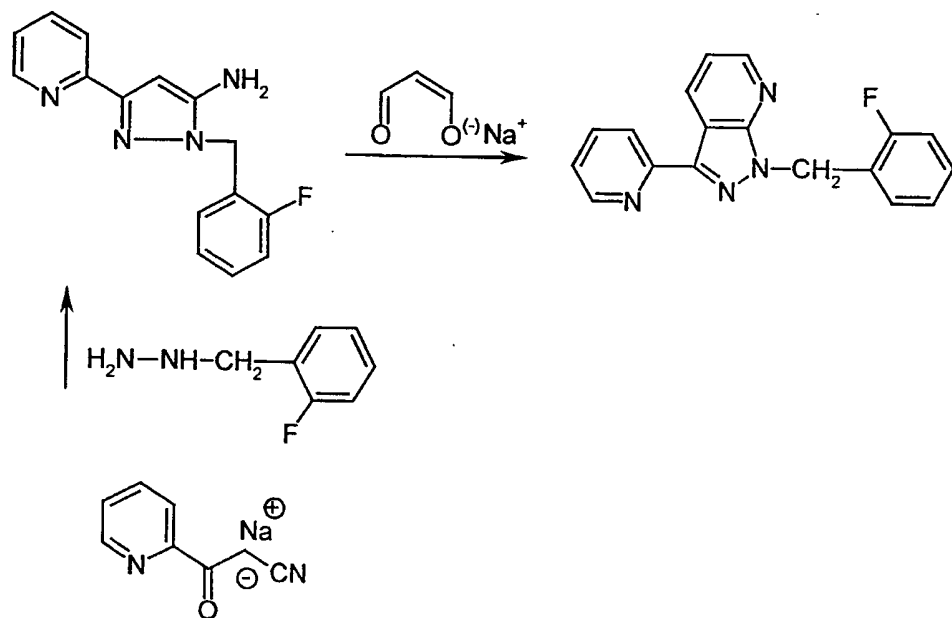
20

und gegebenenfalls die unter X, Y, R^1 , R^2 , R^3 und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Acylierung freier Aminogruppen oder Hydroxygruppen, Chlorierung, katalytische Hydrierung, Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler

25 Substitution variiert oder einführt.

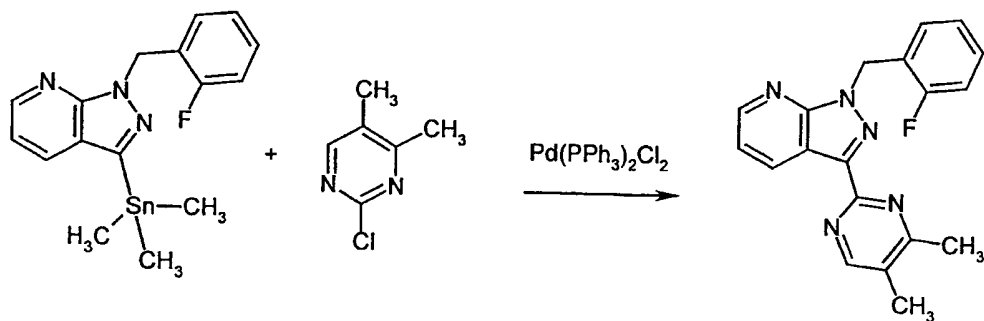
Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

Verfahren [A]



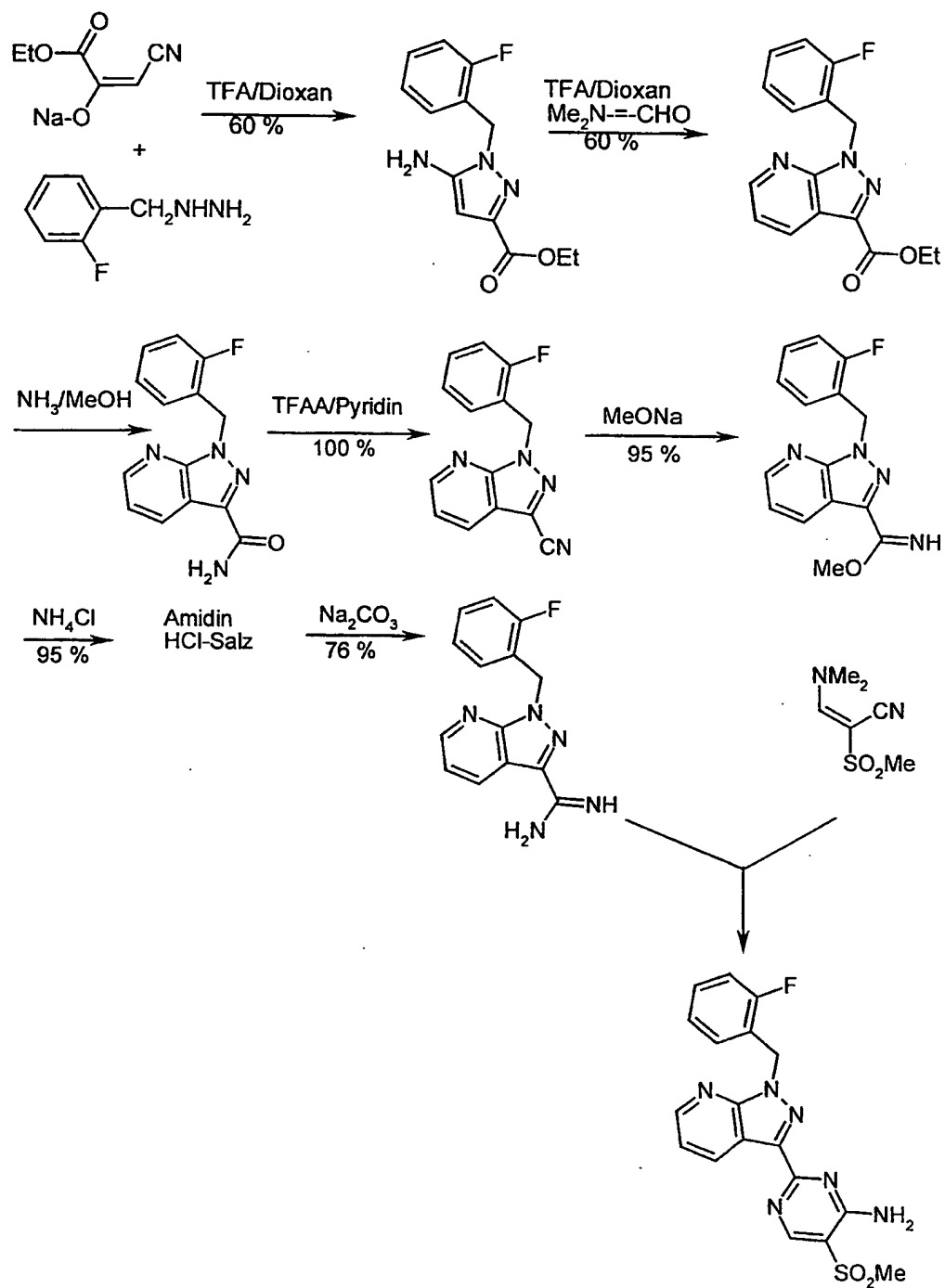
5

Verfahren [C]



10

Verfahren [D]



Die unter R² und R³ aufgeführten Heterocyclen können auch durch Umsetzung der entsprechend substituierten Verbindungen nach anderen bekannten heterocyclischen Synthesen eingeführt werden.

5 Als Lösemittel für die einzelnen Schritte der Verfahren [A] und [B] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Alkohole wie Methanol und Ethanol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-
10 Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfractionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

15 Als Basen können bei den erfindungsgemäßen Verfahren im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat
20 oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)-amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder
25 Morpholin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcarbonat, Triethylamin und Natriumhydrid.

Die Base wird bei der Umsetzung der Verbindungen der Formel (II) mit den
30 Verbindungen der Formel (III) in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1

mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

5 Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (II) mit den Verbindungen der Formel (III) wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

10 Diese Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

15 Als Säuren für die gegebenenfalls bei den erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden Cyclisierungsreaktionen eignen sich im allgemeinen Protonensäuren. Hierzu gehören bevorzugt anorganische Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Carbonsäuren mit 1-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor und/oder Brom, wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure oder Propionsäure, oder Sulfonsäuren mit C₁-C₄-Alkylresten oder Arylresten wie beispielsweise Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure.

20 Die gegebenenfalls innerhalb der erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden katalytischen Hydrierungsreaktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in
25 inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden.

30 Die gegebenenfalls innerhalb der erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden Chlorierungsreaktionen erfolgen im allgemeinen mit den üblichen Chlorierungsmitteln wie beispielsweise PCl₃, PCl₅, POCl₃ oder elementarem Chlor. Bevorzugt ist im Rahmen der Erfindung POCl₃.

Die gegebenenfalls innerhalb der erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden Acylierungen freier Aminogruppen oder Hydroxygruppen können nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden durchgeführt werden. Beispielsweise können entsprechende freie Aminogruppen oder Hydroxygruppen durch Umsetzung mit einem Säurehalogenid, vorzugsweise einem Säurechlorid, oder mit einem Säureanhydrid in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumhydrid, Pyridin oder Dimethylaminopyridin in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dichlormethan in die jeweiligen Amide oder Ester oder durch Umsetzung mit einem Sulfonylhalogenid, vorzugsweise einem Sulfonylchlorid, in die jeweiligen Sulfonamide oder Sulfonsäureester überführt werden.

Die gegebenenfalls innerhalb der erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden Oxidationen von Thioethergruppen zu Sulfoxidgruppen beziehungsweise Sulfongruppen können nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden durchgeführt werden. Beispielsweise können derartige Oxidationen mit m-Chlorperoxybenzoesäure (MCPBA) in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan durchgeführt werden.

Die gegebenenfalls innerhalb der erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden nucleophilen Substitutionen und Vilsmeierreaktionen werden nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden durchgeführt.

Die den ersten Schritt des Verfahrens [B] darstellende Nitrosierung der Verbindungen der Formel (IV) zu den Verbindungen der Formel (V) kann gemäß der Vorschrift von P.G. Baraldi et al., Synthesis 1984, 148, durchgeführt werden.

Die gegebenenfalls innerhalb der erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Carbonyl zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines

Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-borant, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutyl-
5 aluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird hierbei im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

10 Die gegebenenfalls innerhalb der erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden Reduktionen werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+50^{\circ}\text{C}$ durchgeführt, bevorzugt von -78°C bis 0°C im Falle des DIBAH und 0°C bis Raumtemperatur im Falle des NaBH_4 .

15 Die gegebenenfalls innerhalb der erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden Reduktionen werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar (vgl. hierzu: J. Hromatha et al., Monatsh. Chem. 1976, 107, 233).

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (IVa), (V) und (VI) sind teilweise bekannt und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Als Lösemittel für das Verfahren [C] eignen sich inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetra-
30 chlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol,

Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

5

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (VII) mit den Verbindungen der Formel (VIII) wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

- 10 Diese Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Palladiumverbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung eignen sich im allgemeinen $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2$, Palladium-bis-dibenzylidenacetone ($\text{Pd}(\text{dba})_2$), [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-Palladium(II)-chlorid ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) oder $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$.
15 Bevorzugt ist $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar (vgl. beispielsweise K. Kirschke in: Houben-Weyl,
20 Methoden der organischen Chemie, Thieme-Verlag Stuttgart, 4. Aufl., Band E8b, Teil 2, 399-763; insbesondere bezüglich Pyrazolopyridinen: C.R. Hardy in A.R. Katritzky (Hrsg.), Adv. Het. Chem. 1984, 36, 343-409; insbesondere bezüglich Pyrazolopyrimidinen: M.H. Elgnadi et al., Adv. Het. Chem. 1987, 41, 319-376). Die Herstellung der entsprechenden Halogenpyrazolo[3,4-b]pyrimidine und
25 zinnorganischen Pyrazolo[3,4-b]pyrimidine der Formel (VII) ist in der WO 98/23619 beschrieben und kann analog auch für die entsprechenden Triflat- und zinkorganischen Verbindungen der Formel (VII) durchgeführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind bekannt und nach üblichen
30 Methoden herstellbar (vgl. beispielsweise M.G. Hoffmann et al. in: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Band E9b, Teil 1, S. 1-249; A.

Weissenberger et al., The Chemistry of heterocyclic compounds – Pyrimidines, 1962, 16; ibid 1970, 16, Suppl. 1, ibid 1985, 16, Suppl. 2; ibid 1994, 52).

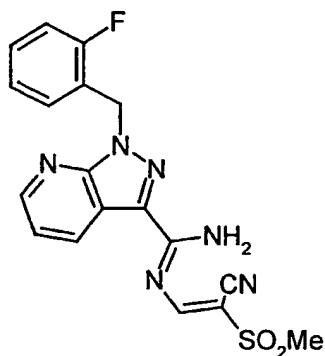
5 Das Verfahren [D] wird in einem Temperaturbereich von 80°C bis 120°C, vorzugsweise bei 100°C bis 110°C oder unter Rückfluß durchgeführt.

Als Lösemittel können beispielsweise die Reagentien der allgemeinen Formel (X), (Xa), (Xb) oder (Xc) fungieren. Die Reaktion kann aber auch in anderen geeigneten Lösemitteln durchgeführt werden, wie z.B. Toluol, Methanol oder Dichlormethan.
10 Leicht siedende Lösungsmittel wie z.B. Dichlormethan können im Laufe der Reaktion abdestilliert werden.

Das Verfahren [D] kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

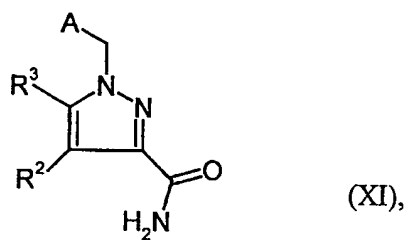
15

Die Reaktion kann hierbei entweder in einem Schritt oder über offenkettige Verbindungen wie beispielsweise



20 ablaufen. Sie kann im Vakuum durchgeführt werden. Sie kann sowohl mit wie ohne Zusatz der vorstehend aufgeführten Lösungsmittel, Base oder Säure ablaufen.

Die Amidine der allgemeinen Formel (IX) können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

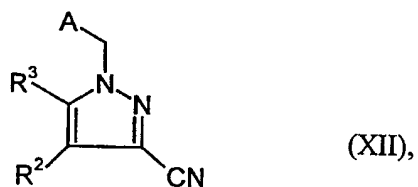


in welcher

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

5

zunächst in Ethern mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) und in Anwesenheit von Basen zu der Verbindung der allgemeinen Formel (XII)



10

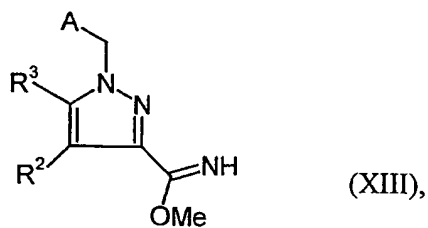
in welcher

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

15

umsetzt,

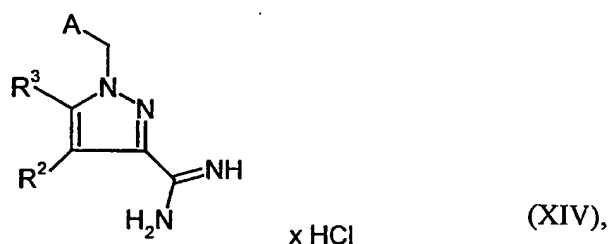
anschließend mit Natriummethanolat die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

- 5 herstellt, in einem nächsten Schritt durch Umsetzung mit NH₄Cl und Eisessig in Alkoholen in das entsprechende Amidin HCl-Salz der allgemeinen Formel (XIV)



- 10 in welcher

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

- 15 überführt und in einem letzten Schritt mit Basen, vorzugsweise Natriumcarbonat oder Alkalialkoholat wie Natriumethanolat umgesetzt.

Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) zu den Verbindungen der Formel (XII) eignen sich Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Dimethylformamid und Dioxan; bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

20

Als Basen können hierbei organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)-amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Dimethylaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin eingesetzt werden. Bevorzugt ist Pyridin.

25

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

5 Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Das Amid (XI) kann beispielsweise durch Verseifung eines entsprechenden Esters als Ausgangsverbindung mit einer Base zur Säure, deren Überführung in das Säurechlorid nach üblichen Methoden z.B. mittels SOCl_2 oder POCl_3 und
10 anschließender Umsetzung mit Ammoniak erfolgen.

Die Eliminierung von Wasser aus dem Amid (XI) zum Nitril (XII) kann mit allen üblichen wasserentziehenden Mitteln durchgeführt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA).
15

Die Überführung des Nitrils der Formel (XII) in den Iminoether der Formel (XIII) kann sowohl im Säuren, wie z.B. mit HCl /Alkohol-Gemischen, als auch im Basischen wie z.B. mit Methanol/Natriummethanolat erfolgen. Sie erfolgt üblicherweise bei 0°C bis 40°C, beispielsweise bei Raumtemperatur.
20

Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) zu den Verbindungen der Formel (XIV) eignen sich Alkohole wie Methanol oder Ethanol. Bevorzugt ist Methanol.

25 Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.
30

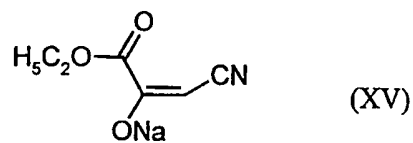
Als Basen für die Freisetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) aus Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV) eignen sich anorganische oder organische Basen. Hierzu gehören beispielsweise Alkalihydroxide wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat und Alkali-
5 alkoholate wie Natriummethanolat. Bevorzugt sind Natriumcarbonat und Natriummethanolat.

Die Darstellung des Pyrimidinrings erfolgt nach den üblichen Methoden (vgl.
10 beispielsweise M.G. Hoffmann et al. in: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., Band E9b, Teil 1, S. 1-249; A. Weissenberger et al., The Chemistry of heterocyclic compounds – Pyrimidines, 1962, 16; ibid 1970, 16, Suppl. 1, ibid 1985, 16, Suppl. 2; ibid 1994, 52).

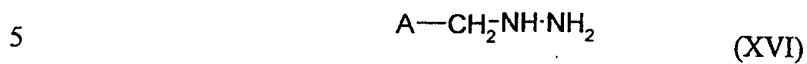
15 Hierbei kann man von den Iminoethern der Formel (XIII) ausgehen und diesen z.B. mit einem geeigneten Enamin umsetzen. Man kann aber auch den Iminoether zunächst mittels Ammoniak oder dessen Salzen in ein entsprechendes Amidin überführen und dieses entweder als freie Base (IX) oder als Salz (XIV) mit Enaminen, Acetalen, Enolethern, Aldehyden, Enolaten, Malonitrilestern oder
20 Malondinitrilen umsetzen.

Die bei dieser Umsetzung gegebenenfalls einzusetzenden Enamine können z.B. aus C-H-aciden Verbindungen wie Acetonitrilderivaten nach bekannten Methoden durch Umsetzung mit Dimethylformamid-Derivaten wie z.B. Bis(dimethylamino)-tert-
25 butoxymethan, Dialkoxy-dialkylamino-methanen hergestellt werden.

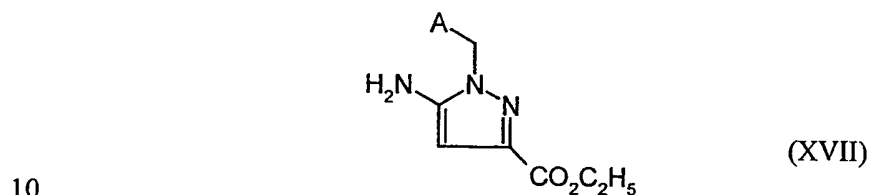
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI)

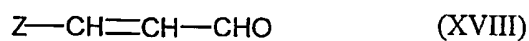


in Ethern, vorzugsweise Dioxan und Trifluoressigsäure in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII)



überführt,

anschließend durch Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel
15 (XVIII)

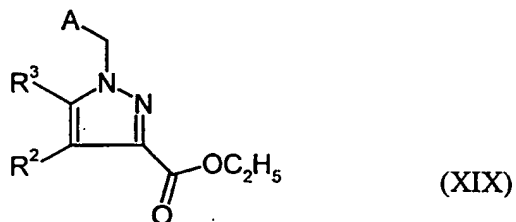


worin

20

Z die oben angegebenen Bedeutungen, insbesondere $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, haben kann,

in inerten Lösemitteln, vorzugsweise Dioxan, die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX)



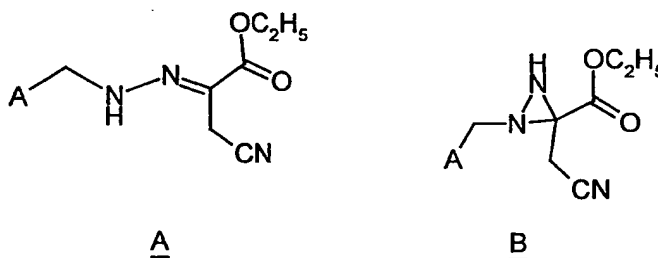
5

herstellt und in einem letzten Schritt mit Ammoniak in Methanol versetzt.

Anstelle des Natriumsalzes des Enolates (XV) können auch Enoether, Ketone oder Enamine eingesetzt werden.

10

Gegebenenfalls kann die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XV) und (XVI) zu (XVII) auch über Zwischenverbindungen der Formeln (A) und (B),

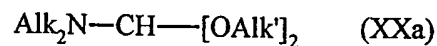
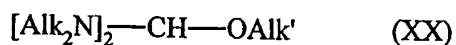


15

bei Raumtemperatur erfolgen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Verbindungen der Formel (XX) oder (XXa)

20



worin

Alk und Alk' gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder
5 verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen,

mit Verbindungen der Formel (XXI)



10

worin

R^{I'} für den oben unter R^I aufgeführten Cycloalkylrest steht

umsetzt.

15

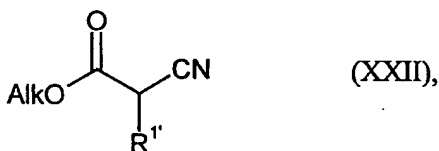
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XX), (XXa) und (XXI) sind bekannt
oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XV), (XVII),
20 (XVIII) und (XIX) sind teilweise neu und können wie oben beschrieben hergestellt
werden.

Der Pyrimidinrest kann auch mit Hilfe des Reagenz der Formel (Xa) aufgebaut werden,
das beispielsweise folgendermaßen zugänglich ist:

25

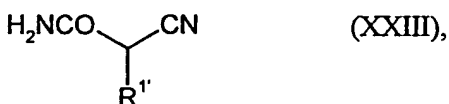
Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

- 5 R' die oben angegebene Bedeutung hat und Alk für einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

werden mittels Ammoniak in geeigneten Lösungsmitteln, vorzugsweise Alkoholen wie Methanol, bei Temperaturen von 0°C bis 40°C, vorzugsweise Raumtemperatur, in
10 Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIII)



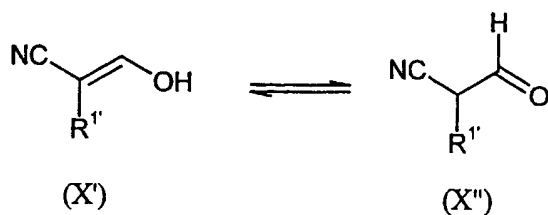
überführt, worin R' die oben angegebene Bedeutung hat,

- 15 und diese anschließend nach übliche Methoden durch wasserentziehende Mittel, wie beispielsweise das Burgess-Reagenz, POCl_3 , P_2O_5 , SOCl_2 , Trifluoressigsäureanhydrid/Pyridin, umgesetzt.

Bei Verwendung des Burgess-Reagenz wird die Reaktion vorzugsweise in inerten
20 Lösemitteln wie Ethern oder chlorierten Kohlenwasserstoffen durchgeführt. Als Beispiele seien Dichlormethan und Tetrahydrofuran genannt. Vorzugsweise wird ein 1:2-Gemisch der vorgenannten Lösemittel verwendet. Die Reaktion wird bei Temperaturen von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

- 25 Die Verbindungen der Formel (XXII) sind bekannt und/oder auf einfache und dem Fachmann geläufige Weise zugänglich.

Die Verbindungen der Formel (X) unterliegen zum Teil der Keto-Enol-Tautomerie, z.B.:

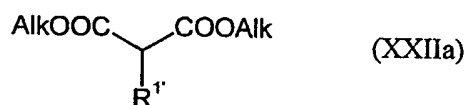


5

Der Pyrimidinrest kann auch mit Hilfe des Reagenz der Formel (Xa) aufgebaut werden, das beispielsweise folgendermaßen zugänglich ist:

Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIIa)

10



worin

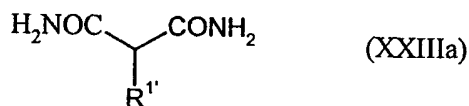
R' die oben angegebene Bedeutung hat und

15

Alk für einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht

werden mittels Ammoniak in geeigneten Lösungsmitteln, vorzugsweise Alkoholen wie Methanol, bei Temperaturen von 0°C bis 40°C, vorzugsweise Raumtemperatur, in Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIIIa)

20



überführt, worin R' die oben angegebene Bedeutung hat,

und diese anschließend nach übliche Methoden durch wasserentziehende Mittel, wie beispielsweise das Burgess-Reagenz, POCl_3 , P_2O_5 , SOCl_2 , Trifluoressigsäureanhydrid/Pyridin, umgesetzt.

5 Bei Verwendung des Burgess-Reagenz wird die Reaktion vorzugsweise in inerten Lösesmitteln wie Ethern oder chlorierten Kohlenwasserstoffen durchgeführt. Als Beispiele seien Dichlormethan und Tetrahydrofuran genannt. Vorzugsweise wird ein 1:2-Gemisch der vorgenannten Lösemittel verwendet. Die Reaktion wird bei Temperaturen von 0°C bis 40°C , vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

10

Die Verbindungen der Formel (XXIIa) sind bekannt und/oder auf einfache und dem Fachmann geläufige Weise zugänglich.

15

Für den Fall, daß typische Schutzgruppen im Rahmen von Derivatisierungsreaktionen eingesetzt werden, erfolgt deren Abspaltung im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und/oder THF oder Aceton, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure oder Trifluoressigsäure oder Toluolsulfonsäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 70°C , vorzugsweise bei Raumtemperatur und Normaldruck.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, 30 Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische
5 Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems
10 wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im
15 Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen,
20 zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuß- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.
25

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarkteschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.
30

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

5 Darüber hinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

10 Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

15 Außerdem umfaßt die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnnyder (1990) TiPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

20 Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkungen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In in vitro-Untersuchungen am isolierten Enzym und an Zellen vaskulären Ursprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und ohne NO-Donor geprüft. Die antiaggregatorischen Eigenschaften wurden an mit Kollagen stimulierten menschlichen Thrombozyten gezeigt. Die gefäß-
25 relaxierende Wirkung wurde an mit Phenylephrin vorkontrahierten Kaninchenaortenringen bestimmt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen wurden an narkotisierten und wachen Ratten untersucht.

Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatzyklase in vitro

Die Untersuchungen zur Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatzyklase und die erfindungsgemäßen Verbindungen mit und ohne NO-Donor wurden nach der
5 in folgender Literaturstelle im Detail beschriebenen Methode durchgeführt: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer und J.-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77: 14-23 (1999). Die Ergebnisse sind in Fig. 1 gezeigt.

10

Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

Primäre Endothelzellen wurden aus Schweineaorten durch Behandlung mit Kollagenase-Lsg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium bei 37°C /
15 5% CO₂ bis zum Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen passagiert, in 24-Loch Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkultiviert ($\sim 2 \times 10^5$ Zellen / Vertiefung). Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das Kulturmedium abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringerlösung gewaschen. Nach Entfernen der Ringerlösung wurden die
20 Zellen in Stimulationspuffer mit oder ohne NO-Donor (Natrium-Nitroprussid, SNP oder DEA/NO 1 μ M) 10 Minuten bei 37°C / 5% CO₂ inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1 μ M) zu den Zellen pipettiert und weitere 10 Minuten inkubiert. Nach Ende der Inkubationszeit wurde die Pufferlösung abgesaugt und 4°C kalter Stoppuffer zu den Zellen gegeben. Die Zellen wurden dann
25 16 Stunden lang bei -20°C lysiert. Anschließend wurden die das intrazelluläre cGMP enthaltenden Überstände abgenommen und die cGMP-Konzentrationen durch das cGMP-SPA-System (Amersham Buchler, Braunschweig) bestimmt. Die Ergebnisse sind in den nachstehenden Tabellen 1 und 2 aufgeführt:

30

Tabelle 1: Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

Beispiel Nr.	Steigerung der cGMP-Konzentration (%)
1	>1000
2	>1000
3	>1000
6	600
13	>1000
14	>1000

5 **Tabelle 2: Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen durch 3-(4,6-Diamino-5-N-morpholinopyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin (Bsp. 16)**

Bsp. 16 (μM)	cGMP (pmol/well)
0	1,7
0,1	5,1
0,3	13,2
1,0	20,8
3,0	34,5
10	47,7

10 **Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro**

Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM)

15 gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$: 1; $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$: 1,4; KH_2PO_4 : 1,2;

- NaHCO₃:25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfaßt, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC₅₀). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 3 aufgeführt:

Tabelle 3: Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [µM]
1	0,23
3	0,38
3	0,4
5	0,24
7	3,4
13	0,41
16	0,2
21	0,67
22	0,68
23	0,54
24	0,35
25	0,79
26	1
27	0,18
28	0,22

31	0,53
32	0,58
33	0,62
35	1,8
71	0,7
73	0,69
77	0,76
78	9,5
79	4,1

Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten

- 5 Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 - 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden in Transcutol, Cremophor EL, H₂O (10%/20%/70%) in einem Volumen von 1 ml/kg oral verabreicht. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden
- 10 Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4

Bsp.-Nr.	Dosis (mg/kg p.o.)	max. Blutdrucksenkung (mm Hg)
16	0.3	21
16	1.0	35

Wirkung auf den mittleren Blutdruck von wachen, spontan hypertensiven Ratten

5 Kontinuierliche Blutdruckmessungen über 24 Stunden wurden an spontan hypertensiven 200-250g schweren sich frei bewegenden weiblichen Ratten (MOL:SPRD) durchgeführt. Dazu waren den Tieren chronisch Druckaufnehmer (Data Sciences Inc., St. Paul, MN, USA) in die absteigende Bauchorta unterhalb der Nierenarterie implantiert und der damit verbundene Sender in der Bauchhöhle fixiert worden.

10 Die Tiere wurden einzeln in Type III Käfigen, die auf den individuellen Empfängerstationen positioniert waren, gehalten und waren an einem 12-Stunden Hell/Dunkel-Rhythmus angepaßt. Wasser und Futter standen frei zur Verfügung.

15 Zur Datenerfassung wurde der Blutdruck jeder Ratte alle 5 Minuten für 10 Sekunden registriert. Die Meßpunkte wurden jeweils für eine Periode von 15 Minuten zusammengefaßt und der Mittelwert aus diesen Werten berechnet.

20 Die Prüfverbindungen wurden in einer Mischung aus Transcutol (10%), Cremophor (20%), H₂O (70%) gelöst und mittels Schlundsonde in einem Volumen von 2 ml/kg Körpergewicht oral verabreicht. Die Prüfdosen lagen zwischen 0,3 -30 mg/kg Körpergewicht. Die Ergebnisse sind in der beiliegenden Fig. 2 gezeigt.

Thrombozytenaggregationshemmung in vitro

25 Zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurde einem Teil 3,8%iger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zugemischt. Das Blut wurde mit 900U/min für 20min zentrifugiert. Der pH Wert des gewonnenen plättchenreichen Plasmas wurde mit ACD-Lösung (Natriumcitrat/Citronensäure/Glucose) auf pH 6,5 eingestellt. Die
30 Thrombozyten wurden anschließend abzentrifugiert und in Puffer aufgenommen und

wiederum abzentrifugiert. Der Thrombozytenniederschlag wurde in Puffer aufgenommen und zusätzlich mit 2 mmol/l CaCl_2 versetzt.

Für die Aggregationsmessungen wurden Aliquots der Thrombozytensuspension mit der Prüfsubstanz 10 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde die Aggregation durch Zugabe von Kollagen in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidometrischen Methode nach Born (Born, G.V.R., J.Physiol. (London), 168, 178-195, 1963) bei 37°C bestimmt. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5

Bsp.-Nr.	IC_{50} (μM)
16	0.06

Messung der erektionsfördernden Wirksamkeit von Guanylatcyclase-Stimulatoren

Für das Zustandekommen einer vollständigen und anhaltenden Erektion müssen die cavernösen Arterien und die gesamte Schwellkörperarchitektur, die aus einem Netzwerk von glatten Muskelzellen und kollagenem Bindegewebe gebildet wird, maximal dilatieren, damit sich der Corpus cavernosum vollständig mit Blut füllen kann (Anderson K.-E. and Wagner G., "Physiology of Penile Erection." *Physiological Reviews* 75, 191-236 (1995); Meinhardt W. Kropmann RF, Vermeig P, Lycclama a Nigelholt and Zwartendijk J. „The Influence of Medication on Erectile dysfunction.“ *Int. J. of Impotence Res.* 9, 17-26 (1997). Die Relaxation der glatten Muskulatur wird durch NO vermittelt, das bei sexueller Stimulation von nicht adreneregen, nicht cholinergen Nervenfasern in den Endothelzellen der Blutgefäße des Corpus cavernosum freigesetzt wird. NO aktiviert die Guanylatcyclase, der daraus resultierende Anstieg des cGMP führt zur Dilatation der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum und damit zu einer Erektion. Zur Prüfung der Wirksamkeit

der erfindungsgemäßen Substanzen wurden wache Kaninchen eingesetzt. Die Spezies Kaninchen wurde gewählt, da die Neurophysiologie, die Haemodynamik und die Steuerung der Kontraktion und der Relaxation der glatten Muskulatur des Schwellkörpers bei Kaninchen und Mensch recht ähnlich sind (Meyer MF, Taher H., Krah H., Staubesand J., Becker AJ, Kircher M., Mayer B., Jonas U., Forsmann WG., Stief Ch.G. „Intracarvenous Application of SIN-1 in Rabbit and Man: Functional and Toxcological Results.“ *Annals Urol.* 27, 179-182 (1993); Taub HC, Lerner, SE, Melman A, Christ GJ „Relationship between contraction and relaxation in human and rabbit corpus cavernosum.“ *Urology* 42, 698-671, (1993).

10 Methode:

Adulte, männliche Chinchilla-Kaninchen mit einem Gewicht von 3 -5 kg werden nach Lieferung mehrere Tage in Einzelhaltung adaptiert. Sie haben freien Zugang zu Wasser und können zwei Stunden pro Tag Futter zu sich nehmen. Die Tiere werden in einem 10/14 Stunden Tag-Nacht Rhythmus gehalten (Licht an, ab 8.00 Uhr), die Raumtemperatur beträgt 22 -24 °C.

Die Tiere werden direkt vor Versuchsbeginn gewogen. Für die intravenöse Administration wurden die erfindungsgemäßen Substanzen in einem Gemisch von Transcutol (GATTEFOSSE GmbH) verdünnt mit 20% Cremophor (BASF) und Wasser im Verhältniss von 3/7 gelöst. Natriumnitroprussid wurde in 0,9% NaCl gelöst. Die Substanzen wurden in den in der Tabelle angegeben Dosierungen in einem Volumen von 0,5 ml /kg die Ohrvene injiziert. Für die orale Gabe wurden die Testsubstanzen in einer Mischung aus Glycerin: Wasser: Polyethylenglykol 6:10:9,69 gelöst und in den in der Tabelle angegebenen Dosierungen in einem Volumen von 1 ml/kg mit der Schlundsonde appliziert.

25 Die Wirkung von Guanylatcyclasestimulatoren wird durch NO-Donatoren verstärkt. Dies wurde mit der zusätzlichen Gabe von Natriumnitroprussid demonstriert.

Das Natriumnitroprussid wurde in einer Dosierung von 0,2 mg/kg gleichzeitig mit der erfindungsgemäßen Substanz in die Ohrvene injiziert. Wurde die

erfindungsgemäße Substanz oral gegeben so wurde diesen Tieren das Natriumnitroprussid 30 min. nach der oralen Gabe in die Ohrvene injiziert. Entsprechende Kontrollen mit dem Lösungsmittel und mit Natriumnitroprussid alleine wurden durchgeführt.

- 5 Unter Ruhebedingungen ist der Kaninchenpenis in der Schamregion nicht sichtbar und von der Penishaut vollständig bedeckt. Die Erektion wird gewertet, in dem man die Länge des hervortretenden Penis mit einer Schiebelehre misst. Die Messung wird 5, 10, 15, 30, 45, 60min. 120 und 180 min. nach Verabreichung der Substanz durchgeführt. Die Wirkung wird als Produkt der Länge des nicht von Fell bedeckten
10 Penis in [mm] und der Zeit die die Erektion anhält in [min.] berechnet.

Die intravenöse Injektion von Natriumnitroprussid bewirkt eine ca 10 min. anhaltende Erektion (110 [mm x min.]).

- Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen
15 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

- Die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

20

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

25

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der
5 gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30mg/kg Körpergewicht.

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden
10 bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

15

20

25

30

Beispiele

Abkürzungen:

- 5 RT: Raumtemperatur
 EE: Essigsäureethylester
 MCPBA: m-Chlorperoxybenzoesäure
 BABA: n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6
 (50:9:25:15; org. Phase)

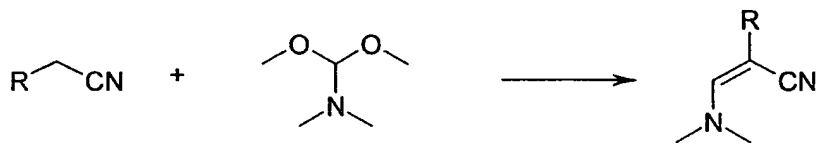
10

Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:

- T1 E1: Toluol - Essigsäureethylester (1:1)
 T1 EtOH1: Toluol – Methanol (1:1)
15 C1 E1: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:1)
 C1 E2: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:2)

Ausgangsverbindungen:

- 20 Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 2-substituierten 3-Dimethylamino-
 acrylnitrilen



- 25 Zu einer Lösung von 5.95 g (50.0 mmol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal in 25 ml abs. Methanol werden unter Wasserkühlung 50.0 mmol 2-substituiertes Acetonitril-Derivat gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt.

Sulfone: Der Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet

Phosphonsäure-Ester: Die Lösung wird zunächst bei 40°C und 20 mbar am Rotationsverdampfer, dann bei Raumtemperatur am Hochvakuum vom Methanol befreit.

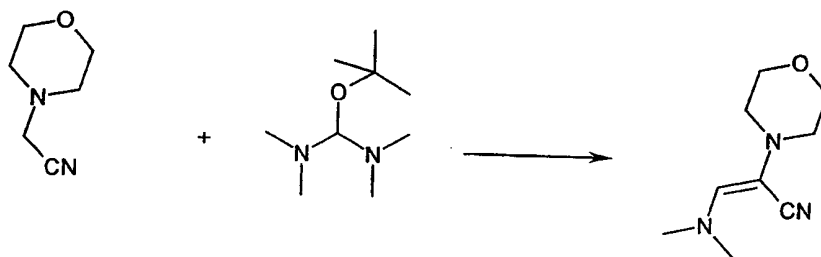
5

Bsp.-Nr.	Edukt	Produkt	Ausbeute	Smp. / NMR
1A			88%	128°C
2A			99%	flüssig 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃), δ = 1.34 (t, 6H, CH ₃), 3.12 (s, 3H, NCH ₃), 3.31 (s, 3H, NCH ₃), 4.07 (m, 4H, CH ₂), 7.20 (d, 1H, Olefin-CH).

Beispiel 3A

3-(Dimethylamino)-2-N-morpholinoacrylnitril

10



8.13 g (64.5 mmol) Morpholinoacetonitril und 13.3 ml (64.5 mmol) tert-Butoxybis(dimethylamino)methan wurden über Nacht bei 80 °C gerührt. Die auf

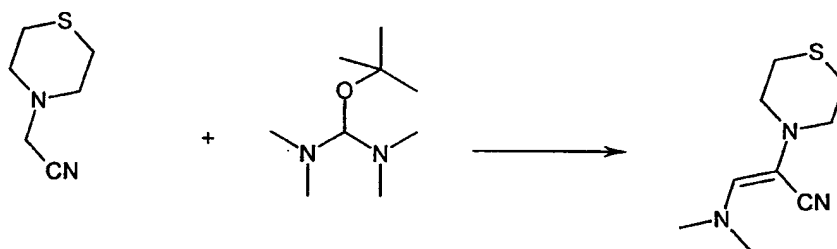
Raumtemperatur abgekühlte Mischung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und anschließend im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 11.0 g (94%) (cis- und trans-Isomer)

5 Siedepunkt: 119°C / 0.008 mbar

Beispiel 4A

3-(Dimethylamino)-2-N-thiomorpholinoacrylnitril



10

6.65 g (46.8 mmol) N-Thiomorpholinoacetonitril (Wise, L.D. et al., J. Med. Chem., 17, 1974, 1232-1234) und 9.70 ml (47.0 mmol) tert-Butoxy-bis(dimethylamino)methan wurden über Nacht bei 80 °C gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Mischung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und anschließend im Vakuum destilliert.

15

Ausbeute: 9.98 g (88% bzgl. Gehalt an Reinsubstanz, cis- und trans-Isomeren)

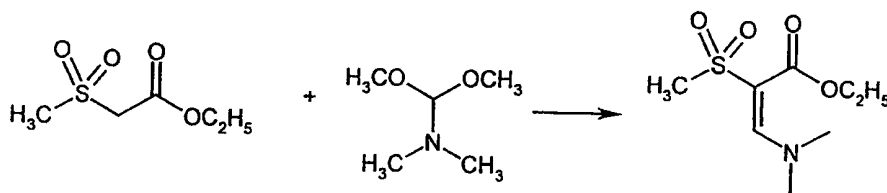
Siedepunkt: 96°C / 0.008 mbar

20

25

Beispiel 5A

3- Dimethylamino-2-methylsulfonylacrylsäureethylester.



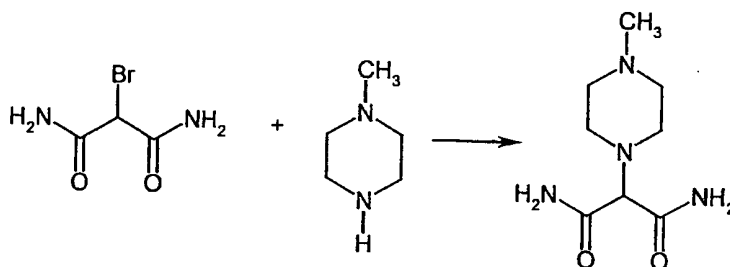
- 5 6.65 g (40 mmol) Methanesulfonylessigsäureethylester und 5.72 g (48 mmol) N,N-Dimethylformamiddimethylacetal werden zusammengegeben und auf 85°C über Nacht erhitzt. Die Lösung wird einrotiert und der Feststoff mit Cyclohexan zerkleinert und abgesaugt.

Ausbeute: 8.36 g (94.5 % d. Th.)

10

Beispiel 6 A

2-(4-Methylpiperazino)malonsäurediamid



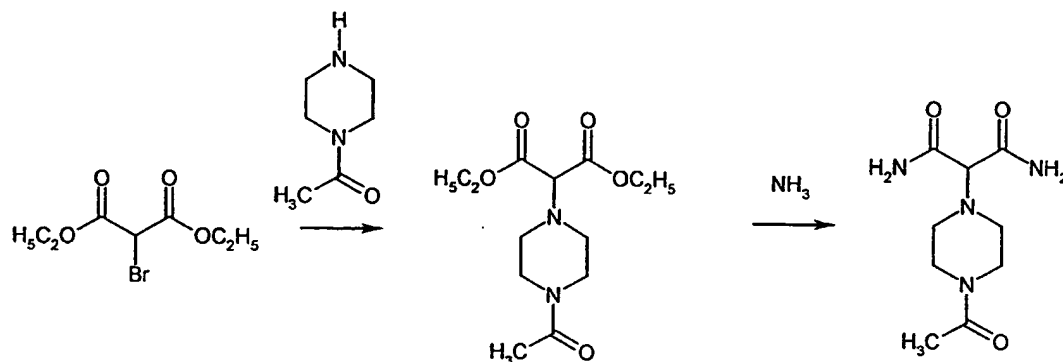
15

- 1.00 g (5.52 mmol) 2-Brommalonsäurediamid (Darstellung analog Backes, West und Whiteley, J. Chem. Soc. **1921**, 119, 359), 0.61 g (6.10 mmol) N-Methylpiperazin und 1.15 g (8.29 mmol) Kaliumcarbonat werden in 10 mL Acetonitril zusammengegeben und über Nacht auf 50°C erhitzt. Die Mischung wird abfiltriert und das Feststoff wird mit kochendem Ethanol digeriert und abgesaugt. Das Filtrat wird einrotiert und das Produkt roh weiter umgesetzt.

20

Ausbeute: 1.14 g (Rohausbeute).

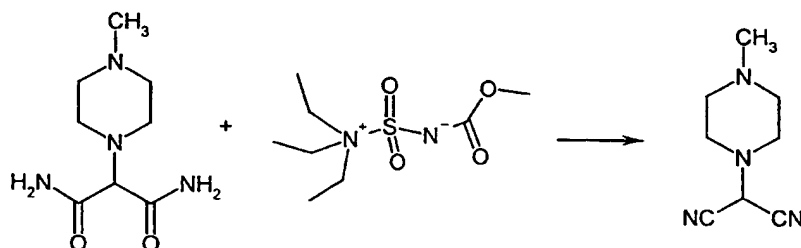
Rf (SiO₂, BABA): 0.06

Beispiel 7A**2-(4-Acetylpiperazino)malonsäurediamid**

5

6.16 g (25.8 mmol) 2-Brommalonsäurediethylester, 3.63 g (28.3 mmol) N-Acetylpiperazin und 5.34 g (38.6 mmol) Kaliumcarbonat werden in 100 mL Acetonitril zusammengegeben und 28 Stunden auf 50°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, in 50 mL Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Ausbeute: 8.57 g. 7 g vom Produkt wird roh in 70 mL Ammoniaklösung in Methanol gelöst und 90 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Feststoff wird abgesaugt, mit kaltem Methanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 2.76 g (49.6% d. Th.).

15

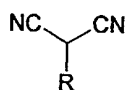
Beispiel 8 A**2-(4-Methylpiperazin)malondinitril**


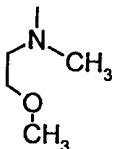
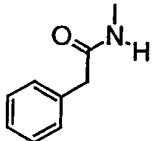
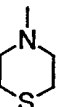
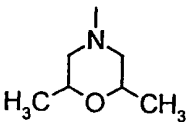
20

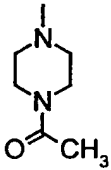
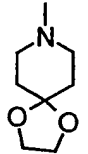
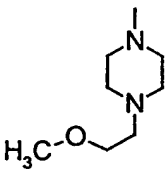
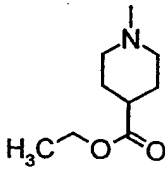
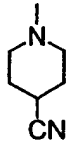
- 441 mg (2.04 mmol) 2-(4-Methylpiperazin)malonsäurediamid aus Beispiel 6A werden in 20 mL Tetrahydrofuran:Dichlormethan (3:1) gelöst. In drei gleichen Portionen im Abstand von 30 Minuten wird insgesamt 1.70 g (7.15 mmol) des Burgess Reagenzes zugegeben. Nach weiteren dreißig Minuten wird das
- 5 Reaktionsgemisch direkt an Kieselgel mit Essigester als Eluent chromatographiert.
- Ausbeute: 233 mg (69.4 % d. Th.).
- R_f (SiO₂, EE): 0.22

Analog zu den Beispielen 6A bis 8A wurden dargestellt:

10



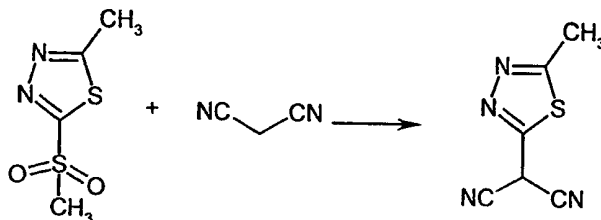
Bsp.-Nr.	R	Ausbeute (% d.Th.) ausgehend von Malondiamid	R _f (SiO ₂)
9A		80,2	0.71 (EE)
10A		38,1	0.66 (EE)
11A		36,5	0,69(EE)
12A		81,6	0.74 (EE)
13A		73,9	0.69 (EE)

Bsp.-Nr.	R	Ausbeute (% d.Th.) ausgehend von Malondiamid	R _f (SiO ₂)
14A		42,9	0.32 (EE)
15A		35,2	0.65 (EE)
16A		52,5	0.32 (EE)
17A		47,6	0.70 (EE)
18A		13,4	0.68 (EE)

Die Darstellung von 2-N-Morpholinomalondinitril, 2-(N,N-Dimethylamino)-malondinitril und 2-(N,N-Diethylamino)malondinitril wird nach H. Gold und O. Bayer, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2594, durchgeführt.

5

Die Darstellung von 2-(1,3-Thiazol-2-yl)-malononitril wird nach Yamanaka, H.; Ohba, S.; Sakamoto, T. *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1115, durchgeführt.

Beispiel 19 A**2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-malononitril**

5

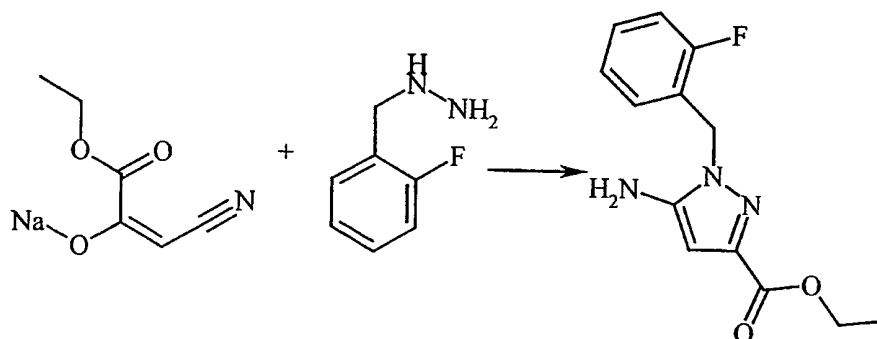
400 mg (10.0 mmol) Natriumhydrid (60% Suspension in Öl) werden unter Argon in 40 mL THF bei Raumtemperatur suspendiert. Eine Lösung von 661 mg (10.0 mmol) Malondinitril in 10 mL THF wird tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung wird 15 min. gerührt. Eine Lösung von 891 mg (5.0 mmol) 2-Methyl-5-methylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol in 10ml THF wird tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 50°C erhitzt und über Nacht gerührt, abgekühlt und einrotiert. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und mit HCl auf pH=3 einstellen. Ein brauner Feststoff fällt aus, der abfiltriert und im Vakuum getrocknet wird.

10

Ausbeute: 714 mg (87.0 % d. Th.).

15

Smp: 210°C (Z)

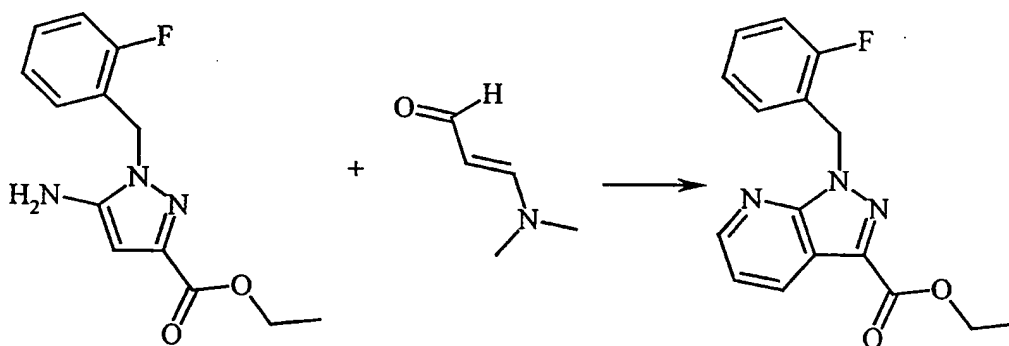
Beispiel 20A**5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester**

20

100 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylester (Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin hinzu und kocht über Nacht. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die Lösung roh weiter umgesetzt.

10 **Beispiel 21A**

1-(2-Fluorbenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-carbonsäureethylester



15

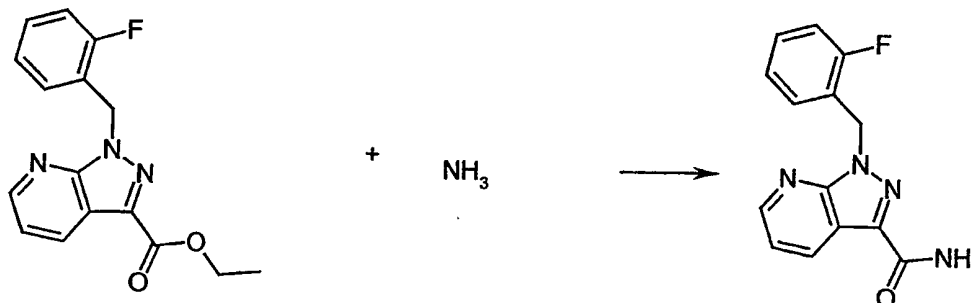
Die obige Lösung aus Beispiel 20A wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und eluiert mit einem Toluol / Toluol-Essigester=4:1 -Gradienten. Ausbeute: 91.6 g (49.9 % d.Th. über zwei Stufen).

Smp. 85 °C

25 Rf(SiO₂, T1E1): 0.83

Beispiel 22A

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid



5

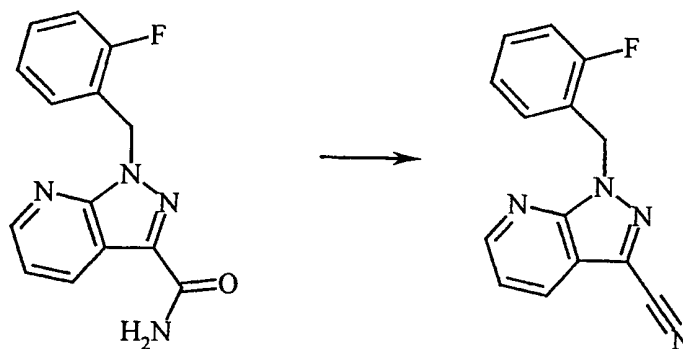
10.18 g (34 mmol) des Esters aus Beispiel 21A werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0 - 10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

R_f (SiO₂, T1E1): 0.33

10

Beispiel 23A

3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



15

36.1 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid aus Beispiel 22A werden in 330 ml THF gelöst und mit 27 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40 °C ansteigt. Man

rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben und dreimal mit je 0.5 l Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 N HCl gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und einrotiert.

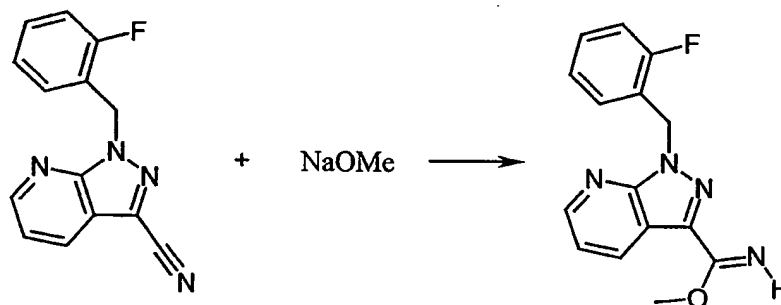
5 Ausbeute: 33.7 g (100% d.Th.)

Smp: 81°C

Rf (SiO_2 , TIE1): 0.74

Beispiel 24A

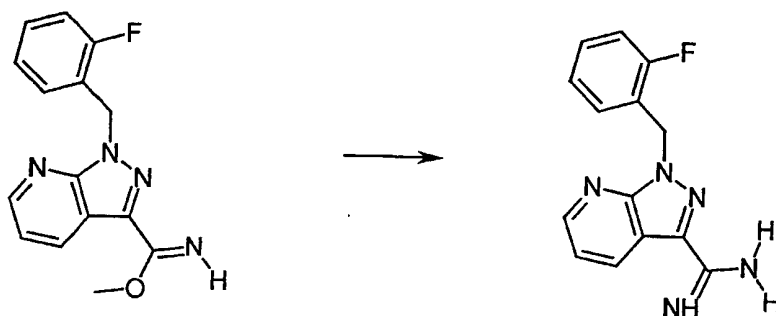
10 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximid säuremethylester



15 Man löst 30.37 g (562 mmol) Natriummethylat in 1.5 l Methanol und gibt 36.45 g (144.5 mmol) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin aus Beispiel 23A hinzu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und setzt die erhaltene Lösung direkt für die nächste Stufe ein.

Beispiel 25A

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamidin



5

Obige Lösung von (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäure-methylester aus Beispiel 24A in Methanol wird mit 33.76 g (32.19 ml, 562 mmol) Eisessig und 9.28 g (173 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und über Nacht unter Rückfluß gerührt. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt den Rückstand gut mit Aceton und saugt den ausgefallenen Feststoff ab. Man gibt in 2 l

10 Wasser, versetzt unter Rühren mit 31.8 g Natriumcarbonat und extrahiert dreimal mit insgesamt 1 l Essigester, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein.

Ausbeute: 27.5 g (76.4 % d.Th. über zwei Stufen)

15 Smp.: 86 °C

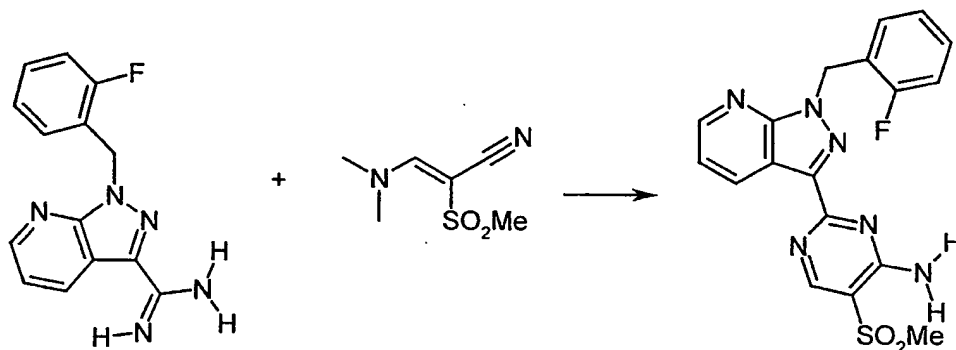
R_f (SiO₂, TlEtOH1): 0.08

20

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

3-(4-Amino-5-methylsulfonylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-
b]pyridin

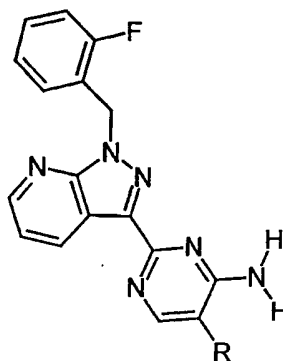


2 g (7.42 mmol) 1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin aus
Beispiel 25A, 1.39 g (7 mmol) 3-(Dimethylamino)-2-(methylsulfonyl)-2-
propenenitril (das analog zu Beispiel 1A herstellbar ist), 0.79 ml (7 mmol) Piperidin
und 200 ml Isoamylalkohol werden 12 h lang bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlen
werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Man
erhält 0.94 g (31.8 % d. Th.) der Titelverbindung.

Smp.: 272 °C

R_f (SiO₂, EE): 0.72

Analog wurden dargestellt:



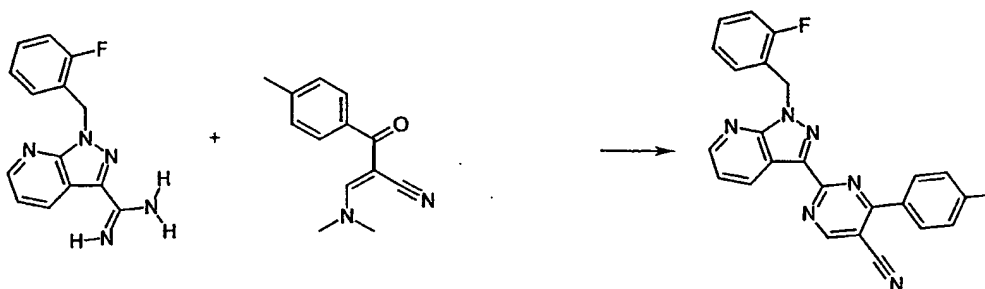
Bsp.- Nr.	R	Smp. [°C]	R _f (SiO ₂)	Ausbeute
2	CH ₃ CH ₂ CH ₂ SO ₂ -	254	0.87 (EE)	30
3	(CH ₃) ₂ CHSO ₂ -	268	0.83 (EE)	31.6
4	(CH ₃) ₃ C-SO ₂ -	>280	0.24 (T1E1)	25.4
5	[(CH ₃) ₂ CHO] ₂ PO-	190	0.19 (T1E1)	10.8
6	-CONH ₂	215	0.25 (T1E1)	9.6
7	-SO ₂ -(2-thienyl)	275	0.48 (T1E1)	11.5
8	-CH ₂ CF ₃	181		14.4
9	PhSO ₂ -	279	0.51 (T1E1)	29.2
10	PhSO-	218	0.26 (T1E1)	19.4
11	-(CH ₂) ₅ CN	107	0.22 (EE)	18
12	-(CH ₂) ₇ CN	147	0.36 (EE)	13.5
13	-CH ₂ CH ₂ -CN	201	0.2 (T4EtOH1)	12

5

Die entsprechenden 3-Dimethylaminoacrylnitrile mit dem jeweiligen Substituenten R in 2-Position, welche als Ausgangsverbindungen der Beispiele 2 bis 13 mit dem Amidin 25A umzusetzen sind, können analog zu Beispiel 1A und 3A hergestellt werden.

Beispiel 14

3-[5-Cyano-4-(4-methylphenyl)pyrimidin-2-yl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



5

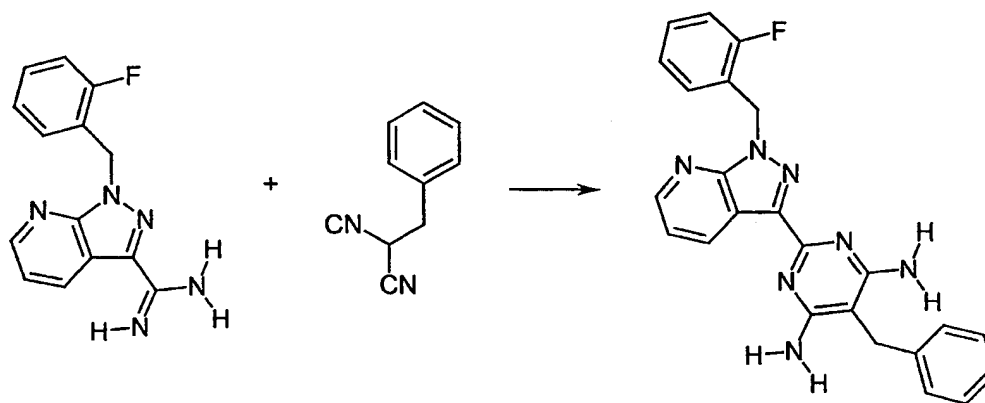
200 mg (0.74 mmol) 1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin aus Beispiel 25A, 171 mg (0.8 mmol) (Dimethylamino)-2-(4-methylbenzoyl)-2-propennitril (das analog zu Beispiel 1 herstellbar ist), 0.68 mg (0.8 mmol) Piperidin und 20 ml 2-Pentanol werden 12 h lang bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand auf Kieselgel chromatographiert. Man erhält 217 mg (69.5 % d. Th.) der Titelverbindung.

10

Smp.: 229 °C

Beispiel 15

15 3-(4,6-Diamino-5-benzylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

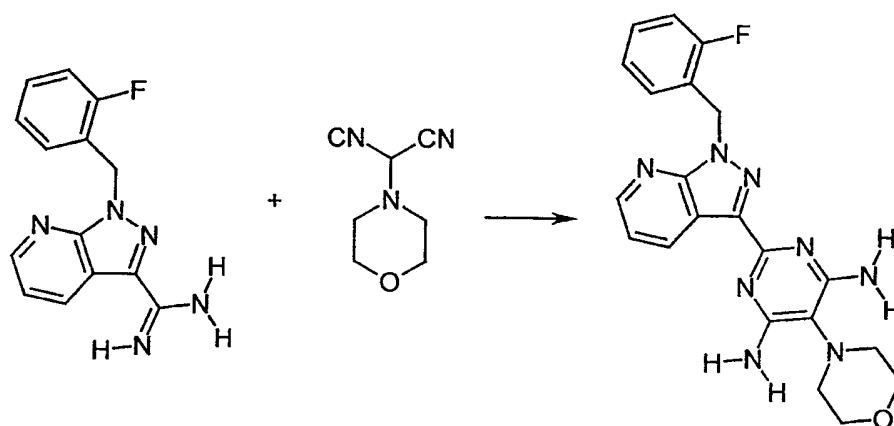


200 mg (0.74 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin
aus Beispiel 25A, 125 mg (0.8 mmol) 2-Benzylmalodinitril (herstellbar aus
Malodinitril und Benzylbromid mit einer Base wie Kaliumcarbonat), 0.68 mg (0.8
5 mmol) Piperidin und 20 ml 2-Pentanol werden 12 h lang bei 110 °C gerührt. Nach
Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand auf
Kieselgel chromatographiert. Man erhält 165 mg (52.2 % d. Th.) der
Titelverbindung.
Smp.: 193 °C

10

Beispiel 16

3-(4,6-Diamino-5-N-morpholinopyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-
b]-pyridin



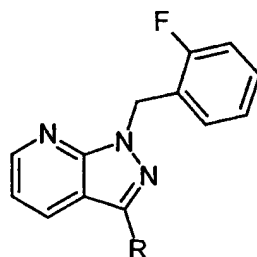
15

200 mg (0.74 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin
aus Beispiel 25A und 400 mg (2.65 mmol) 2-N-Morpholinomalondinitril (Synthese
vgl. H. Gold und O. Bayer, Chem. Ber. 1961, 94, 2594) werden bei 105°C 12 h im
Vakuum erhitzt. Man löst den festen Rückstand in DMF, gibt Kieselgel hinzu und
verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Nach Chromatographie erhält man 222
20 mg (71.1 % d.Th.) der Titelverbindung .

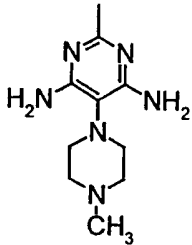
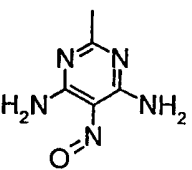
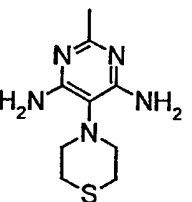
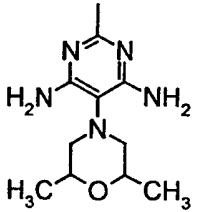
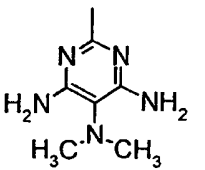
Smp: 261°C

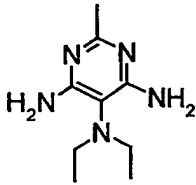
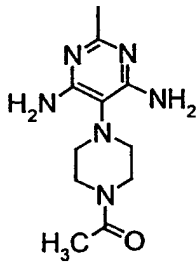
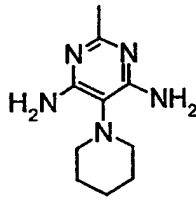
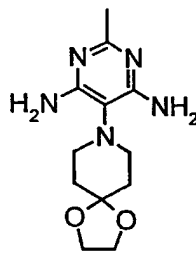
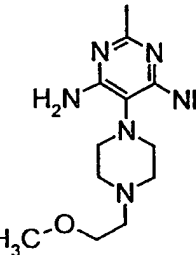
Rf: (EE): 0.2

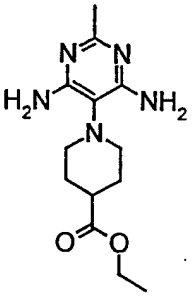
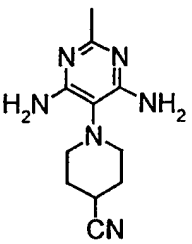
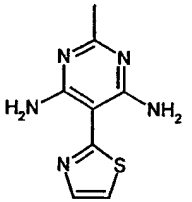
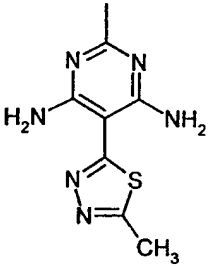
Analog wurden dargestellt:

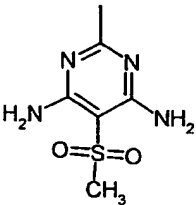


Bsp.-Nr.	R	Ausbeute	R _f (SiO ₂)
17 (Aus 25A und 2-(1H-1,2,4-triazolyl)-malonsäurediethylester (herstellbar analog Beispiel 7A))		29,5	0,32 (BABA)
18 (aus 25A und 10A)		11,9	0,36 (BABA)
19 (Aus 25A und 2-Acetamidocyanessig-säureethylester (käuflich))		12,9	0,61(BABA)
20 (Aus 25A und 2-N-Pyrrolmalonsäurediethylester (käuflich))		15,2	0,63(Ee)

Bsp.-Nr.	R	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (SiO ₂)
21 (Aus 25A und 8A)		82,7	0,07(BABA)
22 (Aus 25A und Hydroxyiminomaloni- tril, Natriumsalz (käuflich))		1,8	0,50(EE)
23 (Aus 25A und 12A)		43,3	0,85(BABA)
24 (Aus 25A und 13A)		72,4	0,72(BABA)
25 (Aus 25A und 2-N-Dimethylaminomal- ondinitril (Synthese vgl. Chem. Ber. 1961, 94, 2594))		41,6	0,52(BABA)

Bsp.-Nr.	R	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (SiO ₂)
26 (Aus 25A und 2-N-Diethylaminomalon-dinitril (Synthese vgl. Chem. Ber. 1961, 94, 2594))		58,4	0,75(BABA)
27 (Aus 25A und 14A)		52,3	0,27(BABA)
28 (Aus 25A und 9A)		54,8	0,65(BABA)
29 (Aus 25A und 15A)		55,1	0,48(BABA)
30 (Aus 25A und 16A)		roh	0,08(BABA)

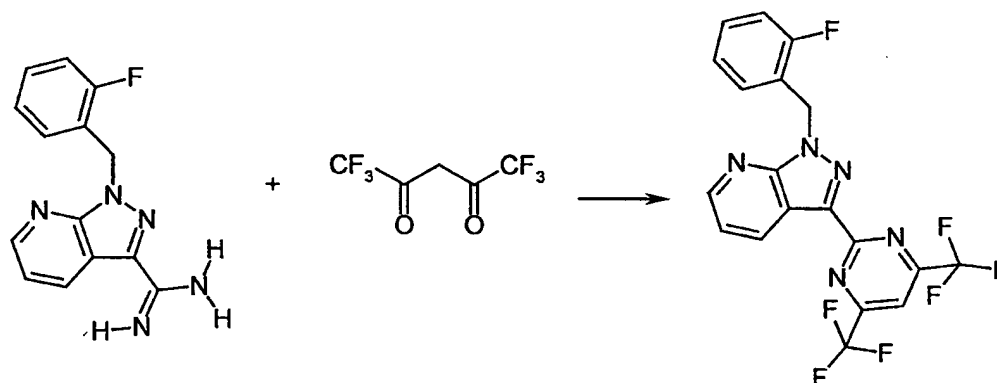
Bsp.-Nr.	R	Ausbeute (% d.Th.)	Rf (SiO ₂)
31 (Aus 25A und 17A)		35,3	0,50(EE)
32 (Aus 25A und 18A)		97,7	0,53(BABA)
33 (Aus 25A und 2- (Thiazol-2-yl)- malondinitril (Synthese: <i>Hetero- cycles</i> , 1990, 31, 1115)		22,1	0,85(BABA)
34 (Aus 25A und 19A)		1,2	0.63(BABA)

Bsp.-Nr.	R	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (SiO ₂)
35 (Aus 25A und 2-Methylsulfonyl-malondinitril)		11,3	0,90(BABA)

Beispiel 36

3-(4,6-Bis(trifluormethyl)-pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

5



50 mg (19 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin aus Beispiel 25A und 42 mg (20 mmol) 1,1,1,5,5,5-Hexafluoracetylaceton werden bei 110°C 5 h erhitzt. Nach Chromatographie erhält man 33 mg (40.3 % d.Th.) der Titelverbindung .

10

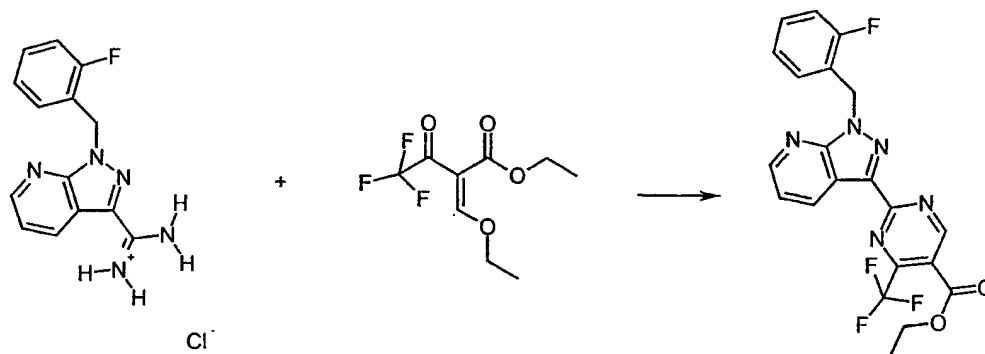
Smp: 109°C

R_f: (Tol): 0.35

15

Beispiel 37

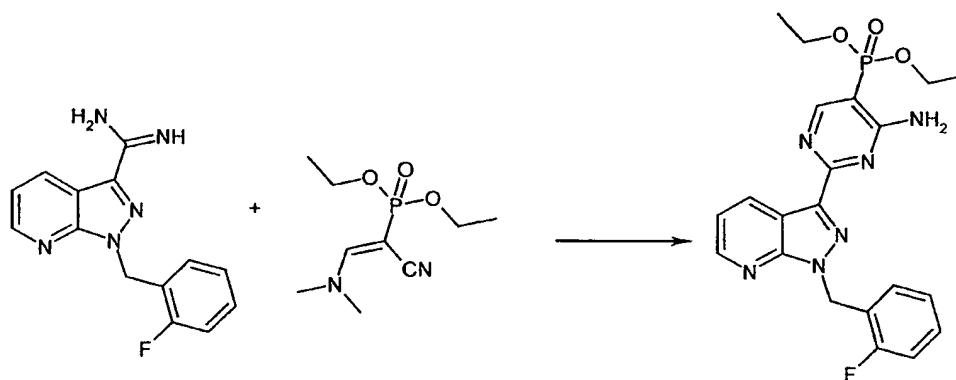
3-(5-Ethoxycarbonyl-4-trifluormethyl-pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



- 5 600 mg des rohen 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin Hydrochlorids (herstellbar aus dem Amidin 25A durch Umsetzung mit HCl) werden in 30 ml Methanol mit 106 mg Natriummethanolat gerührt und mit 472 mg (1.96 mmol) 3-Ethoxy-2-trifluoroacetyl-acrylsäureethylester versetzt. Nach 12-stündigem Kochen wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit Ether gewaschen.
- 10 Man erhält 249 mg (27.5 % d. Th.) Kristalle.
 Smp.: 174°C
 Rf: SiO₂ TIE1: 0.76

Beispiel 38

- 15 4-Amino-2-{1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}-pyrimidin-5-phosphonsäurediethylester



2.44 g (9.00 mmol) des Amidins aus Beispiel 25A und 3.71 g (16.0 mmol) 1-Cyano-1-(dimethylamino)methylen-methanphosphonsäurediethylester (Aboujaoude, Elie Elia; Collignon, Noel; Savignac, Philippe, Tetrahedron, 41, 1985, 427-434) wurden gut vermengt, 5 Minuten mit Ultraschall beschallt und anschließend über Nacht unter Vakuum (Membranpumpe) bei 100°C gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Mischung wurde mit Methanol in der Hitze gerührt und von unlöslichen Bestandteilen durch Filtration befreit. Das Filtrat wurde eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (C → C:E 1:1 → E).

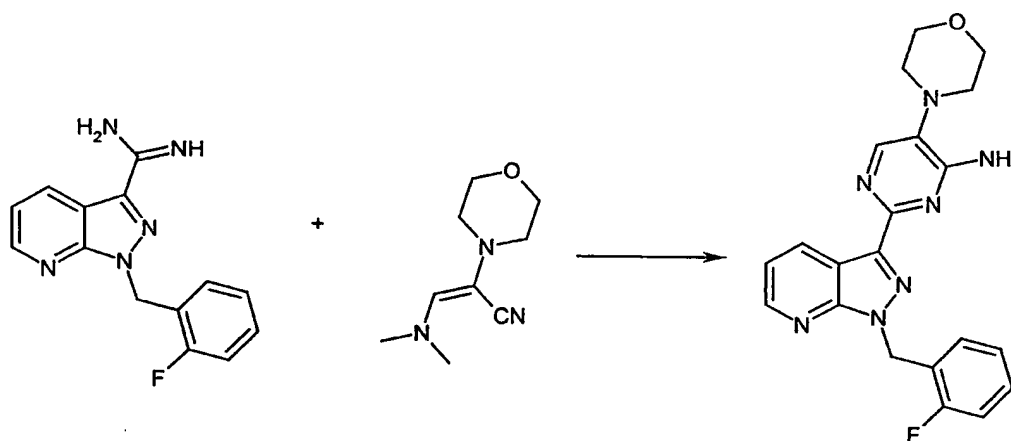
Ausbeute: 638 mg (16%)

10 Smp.: 185°C

R_f-Wert: 0.09 (C:E 1:1)

Beispiel 39

3-(4-Amino-5-N-morpholino-pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



1.00 g (3.72 mmol) des Amidins aus Beispiel 25A und 2.00 g (11.0 mmol) 3-(Dimethylamino)-2-morpholino-acrylnitril aus Beispiel 3A wurden gut vermengt, 5 Minuten mit Ultraschall beschallt und anschließend über Nacht unter Vakuum (Membranpumpe) bei 120°C gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Mischung wurde mit tert-Butyl-methylether verrührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und an Kieselgel chromatographiert (C:E 100:1 → C:E 1:1).

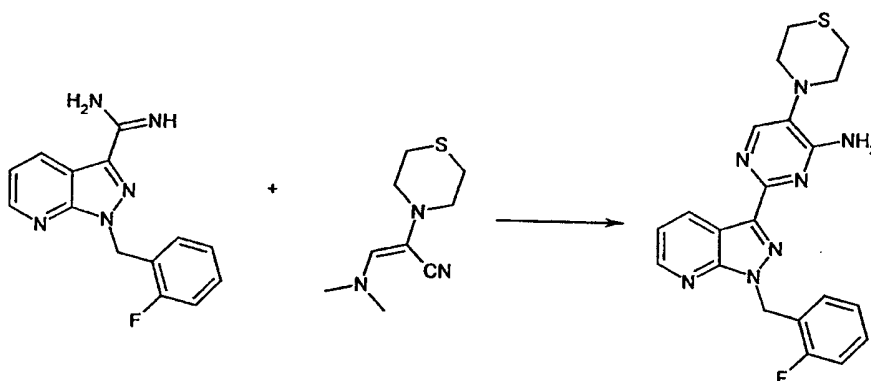
Ausbeute: 262 mg (17%)

Smp.: 205°C

R_f-Wert: 0.05 (C:E 1:1)

5 **Beispiel 40**

3-(4-Amino-5-N-thiomorpholino-pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



10

5.00 g (18.6 mmol) des Amidins aus Beispiel 25A und 9.98 g (50.7 mmol) 3-(Dimethylamino)-2-thiomorpholinoacrylnitril aus Beispiel 4A wurden gut vermengt, 5 Minuten mit Ultraschall beschallt und anschließend über Nacht unter Vakuum (Membranpumpe) bei 100°C gerührt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Mischung wurde mit tert-Butyl-methylether verrührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt.

15

Ausbeute: 1.43 g (18%)

Smp.: >250°C

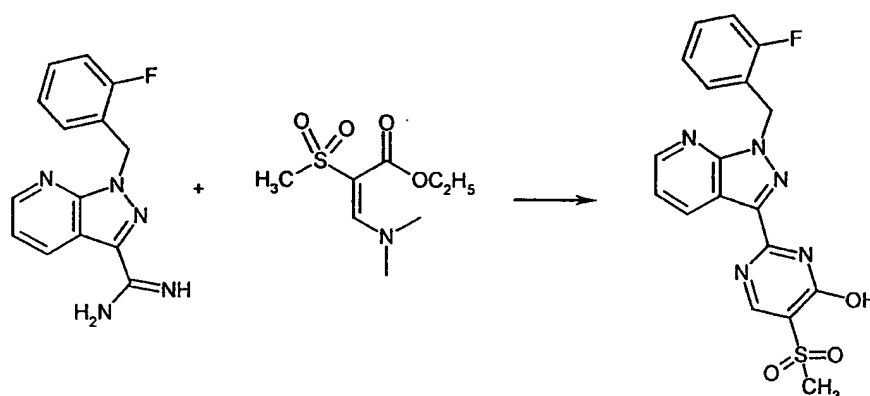
R_f-Wert: 0.06 (C:EE 1:1)

20

Beispiel 41

3-(4-Hydroxy-5-(methylsulfonyl)-pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

5



2.32 g (8.61 mmol) des Amidins aus Beispiel 25A und 5.71 g (25.8 mmol) des Enamins aus Beispiel 5A werden zusammengegeben und im offenen Gefäß bei 100-105°C 4 Stunden erhitzt. Der Rückstand wird abgekühlt, mit Toluol digeriert, filtriert und mit Toluol nachgewaschen.

Ausbeute: 1.16 g (33.6 % d. Th.).

R_f (SiO₂, EE): 0.23

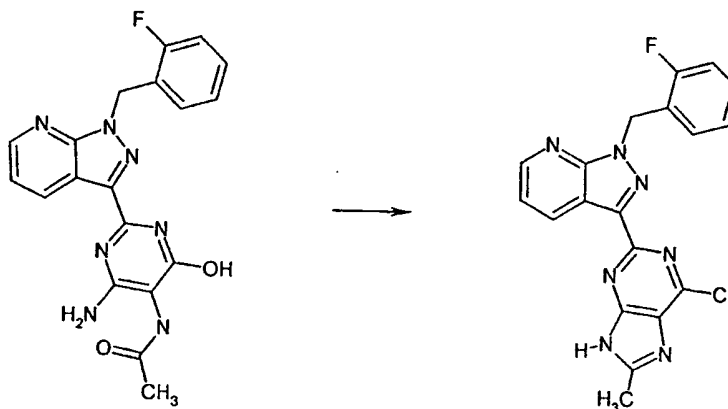
15

20

Beispiel 42

3-(6-Chloro-8-methyl-9H-purin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

5



10

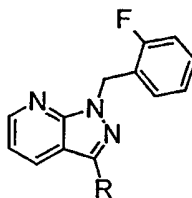
650 mg (1.65 mmol) des Hydroxypyrimidins aus Beispiel 19 werden in 3 mL Phosphoroxotrichlorid aufgenommen, zwei Tropfen N,N-Dimethylanilin werden zugegeben und die Lösung wird drei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsgemisch wird abgekühlt und einrotiert. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, vorsichtig mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und einrotiert. Das Produkt wird roh weiter umgesetzt.

Ausbeute: 580 mg (89.1 % d. Th.).

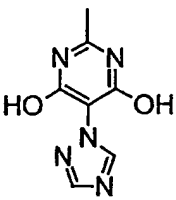
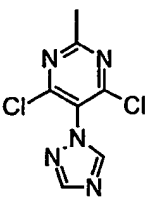
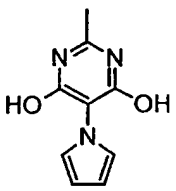
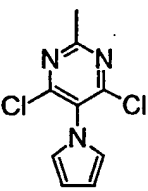
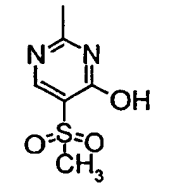
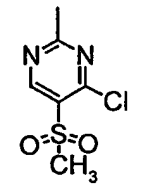
R_f (SiO₂, EE): 0.21

15

Analog der Herstellung von Beispiel 42 wurden folgende Verbindungen dargestellt:



20

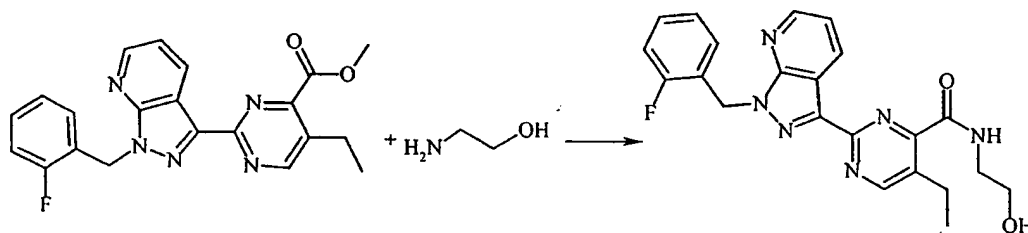
Bsp.-Nr.	Edukt	Produkt	Ausbeute (% d.Th.)	Rf (SiO ₂)
43			59,6	0,70(Ee)
44			nicht bestimmt (Rohpro- dukt)	0.65(C1E1)
45			21,4	0.45(C1E2)

Das Edukt von Beispiel 43 wurde als Beispiel 17 hergestellt. Das Edukt von Beispiel 44 wurde als Beispiel 20 hergestellt. Das Edukt von Beispiel 45 wurde als Beispiel 41 hergestellt.

5

Beispiel 46

3-(5-Ethyl-4-(2-hydroxyethylaminocarbonyl)pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



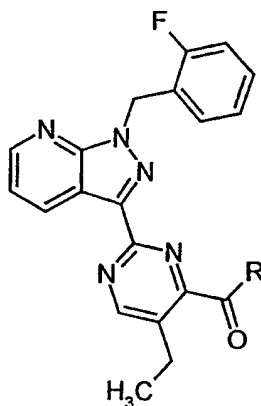
10

Man löst 70.0 mg (0.179 mmol) des Methylesters (hergestellt aus 25A und 4-(Dimethylamino)-3-ethyl-2-oxo-3-butensäuremethylester analog Beispiel 36) in 109.3 mg (1.78 mmol) des Amins und rührt 3 Stunden bei 60°C. Man gibt Dichloromethan hinzu und wäscht einmal mit 0.5N Salzsäurelösung. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft. Ausbeute:

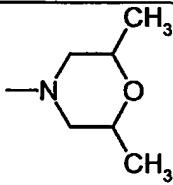
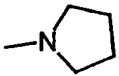
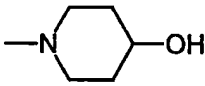
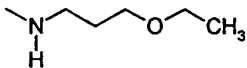
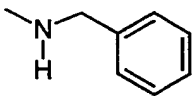
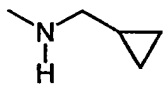
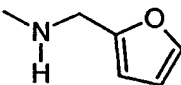
30.6 mg (40.7 % d. Th).

Rf(SiO₂, E) 0.31

Auf analoge Weise wurden durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen hergestellt:



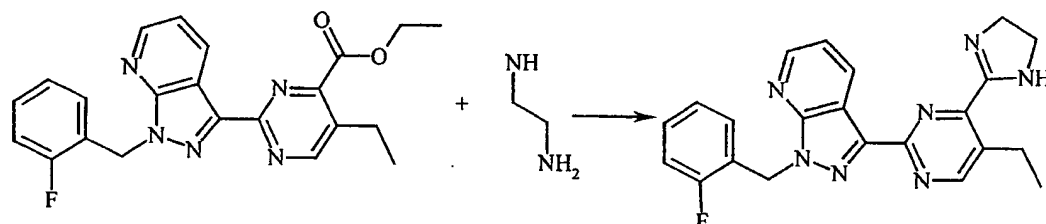
Bsp.-Nr.	R	Ausbeute	Rf (SiO ₂)
47		36,0	0,48 (C1E2)
48		13,2	0,20 (C1E2)
49		roh	0,12 (C1E2)

Bsp.-Nr.	R	Ausbeute	R _f (SiO ₂)
50		22,0	0,37 (C1E2)
51		roh	0,42 (E)
52		22,8	0,05 (C1E2)
53		roh	0,37 (C1E2)
54		roh	0,61 (C1E2)
55		87,0	0,65 (C1E2)
56		57,7	0,66 (C1E2)
57	-NH ₂	86,9	0,26 (C1E2)

Die als Ausgangsverbindungen einzusetzenden Amine sind jeweils käuflich erhältlich oder auf dem Fachmann durch Standardverfahren, wie sie beispielsweise in J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd ed. , Wiley, 1985, S. 1153 f. beschrieben sind, auf einfache Weise zugänglich.

Beispiel 58

3-(4-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-5-ethyl-pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



Man löst 68.9 mg (1.15 mmol) Ethylendiamin in 10 mL Toluol, gibt bei 0°C 0.60 mL (1.15 mmol) 2M Trimethylaluminiumlösung in Toluol zu und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Dann gibt man 155 mg (0.38 mmol) des Ethylesters (hergestellt aus 25A und 4-(Dimethylamino)-3-ethyl-2-oxo-3-butensäureethylester analog Beispiel 36) zu. Man rührt fünf Tage bei 75°C, kühlt ab, wäscht einmal mit Natriumkaliumtartrat-Lösung und extrahiert die wäßrige Phase einmal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, mit 500mg Kieselgel versetzt und einrotiert.

10

15

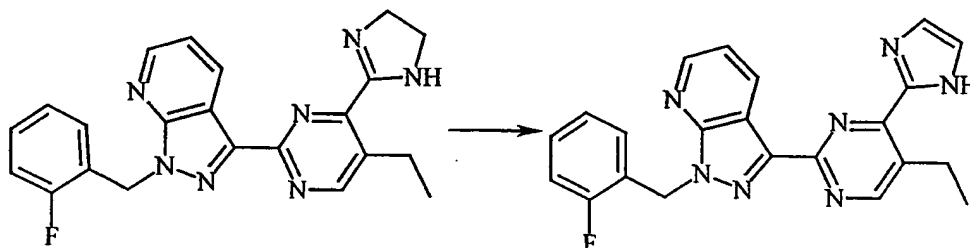
Die Substanz wird zur Reinigung an 10g Kieselgel 60 (Korngröße 0,040-0,063 mm) mit Essigester bis Essigester/Methanol 9:1 als Eluenten chromatographiert. Ausbeute 75.0 mg (49 % d. Th.).

20 R_f (SiO₂, C1E1): 0.04

25

Beispiel 59

3-[5-ethyl- 4-(1H-imidazol-2-yl)-pyrimidin-2-yl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



5

62 mg (0.15 mmol) des Dihydroimidazols aus Beispiel 58 und 100 mg Palladium/Kohle (10%ig) in 5 mL Toluol werden zum Rückfluß erhitzt. Nach 6 Tagen filtriert man ab und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum.

10

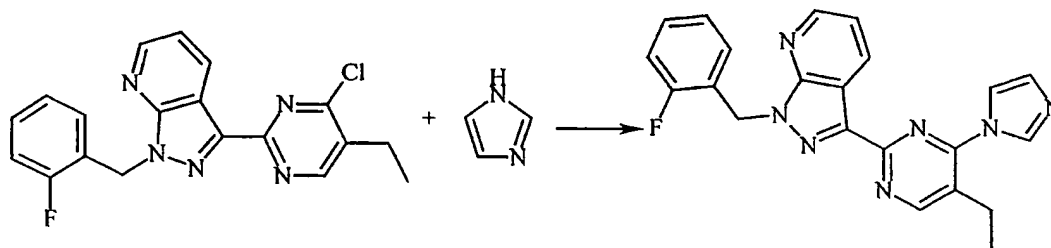
Die Substanz wird zur Reinigung an 8g Kieselgel 60 (Korngröße 0,040-0,063 mm) mit Cyclohexan/Essigester 2:1 bis 1:2 als Eluenten chromatographiert. Ausbeute: 8.8 mg (14.3 % d. Th.)

R_f (SiO₂, C1E2): 0.24

15

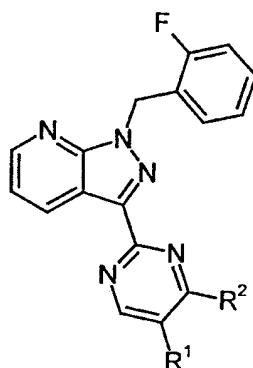
Beispiel 60

3-(5-Ethyl-4-(1H-imidazol-1-yl)-pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

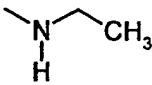
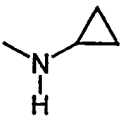
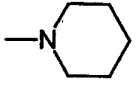
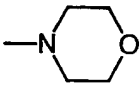
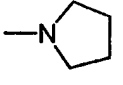
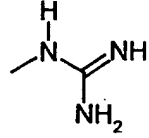
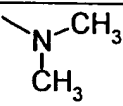


20

- 60 mg (0.16 mmol) der Chlorverbindung (hergestellt aus 25A und 2-Formylbutansäureethylester analog Beispiel 36 und anschließender Umsetzung mit Phosphoroxotrichlorid analog Beispiel 42) und 22.2 mg (0.33 mmol) Imidazol werden in 5 mL Dimethylformamid gelöst und mit 33.8 mg (0.24 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Man rührt über Nacht bei 100°C. Es wird abgekühlt, mit Essigester verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Ausbeute: 47.4 mg (72.7 % d. Th).
- 10 Analog zu Beispiel 60 wurden durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen hergestellt:

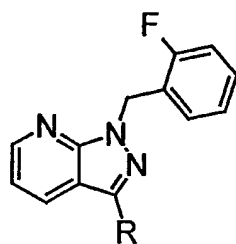


Bsp.-Nr.	R ¹	R ²	Ausbeute	R _f (SiO ₂)
61 (aus 45)	SO ₂ CH ₃		79,3	0,58 (E)
62 (aus 45)	SO ₂ CH ₃		58,3	0,34 (C1E2)
63 (aus 45)	SO ₂ CH ₃		29,0	0,43 (C1E2)

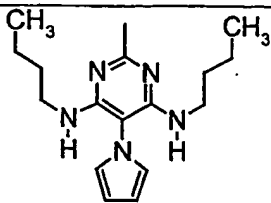
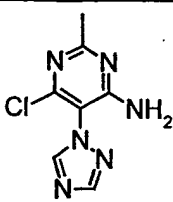
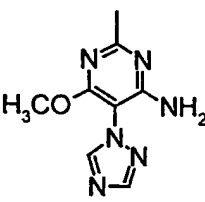
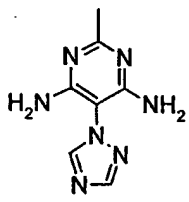
Bsp.-Nr.	R ¹	R ²	Ausbeute	R _f (SiO ₂)
64 (s. Bsp. 60)	CH ₂ CH ₃		25,6	0,18 (C1E2)
65 (s. Bsp. 60)	CH ₂ CH ₃		11,4	0,11 (C1E2)
66 (s. Bsp. 60)	CH ₂ CH ₃		roh	0,36 (C1E2)
67 (s. Bsp. 60)	CH ₂ CH ₃		roh	0,22 (C1E2)
68 (s. Bsp. 60)	CH ₂ CH ₃		roh	0,14 (C1E2)
69 (s. Bsp. 60)	CH ₂ CH ₃		7,7	0,03 (C1E2)
70 (s. Bsp. 60)	CH ₂ CH ₃		8,8	0,30 (C1E2)

Beispiele 71-79

- 5 Die Chlorgruppe der Verbindungen der Beispiele 42 bis 45 läßt sich nach bekannten Methoden mit Ammoniumformiat und Palladium/Kohle reduzieren oder durch Reaktion mit Nukleophilen wie dem Azidanion, Ammoniak, Aminen oder Methanol austauschen. Die so eingeführte Azidgruppe kann ihrerseits mit Natriumdithionit reduziert werden. Auf diese Weise erhält man folgende Verbindungen:

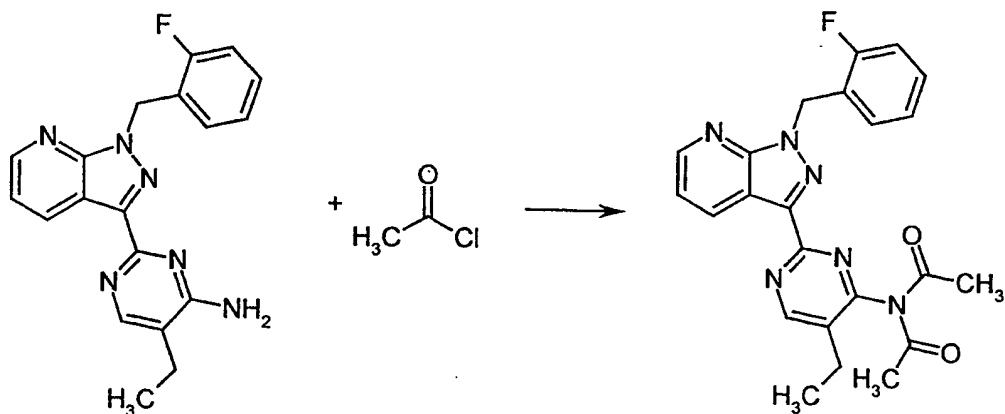


Bsp.-Nr.	R	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (SiO ₂)
71 (aus 42)		53,7	0,25(Ee)
72 (aus 42)		26,8	0,69(BABA)
73 (aus 42)		13,8	0,61(BABA)
74 (aus 42)		roh	0,78(BABA)
75 (aus 44)		roh	0,53(BABA)

Bsp.-Nr.	R	Ausbeute (% d.Th.)	Rf (SiO ₂)
76 (aus 44)		roh	0,77(Ee)
77 (aus 43)		9,8	
78 (aus 43)		10,6	0,73(BABA)
79 (aus 43)		18,9	0,29(Ee)

Beispiel 80

3-(4-Diacetylamino-5-ethyl-pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



50.0 mg (0.14 mmol) des Amins (herstellbar analog zu Beispiel 60 durch Umsetzung
5 der dort beschriebenen Chlorverbindng mit Ammoniak beziehungsweise mit
Natriumazid und anschließender Reduktion mit Natriumdithionit) werden in
Dichlormethan gelöst und mit 33.8 mg (0.43 mmol) Acetylchlorid und 68.1 mg
(0.86 mmol) Pyridin versetzt. Die Lösung wird vier Stunden bei RT verrührt, einmal
10 mit 1N HCl, dann mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase
wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Substanz
wurde zur Reinigung an Kieselgel 60 (Korngröße 0,040-0,063 mm) mit
Cyclohexan/Essigester 1:1 als Eluenten chromatographiert. Ausbeute: 33.2 mg
(53.5% d. Th.)

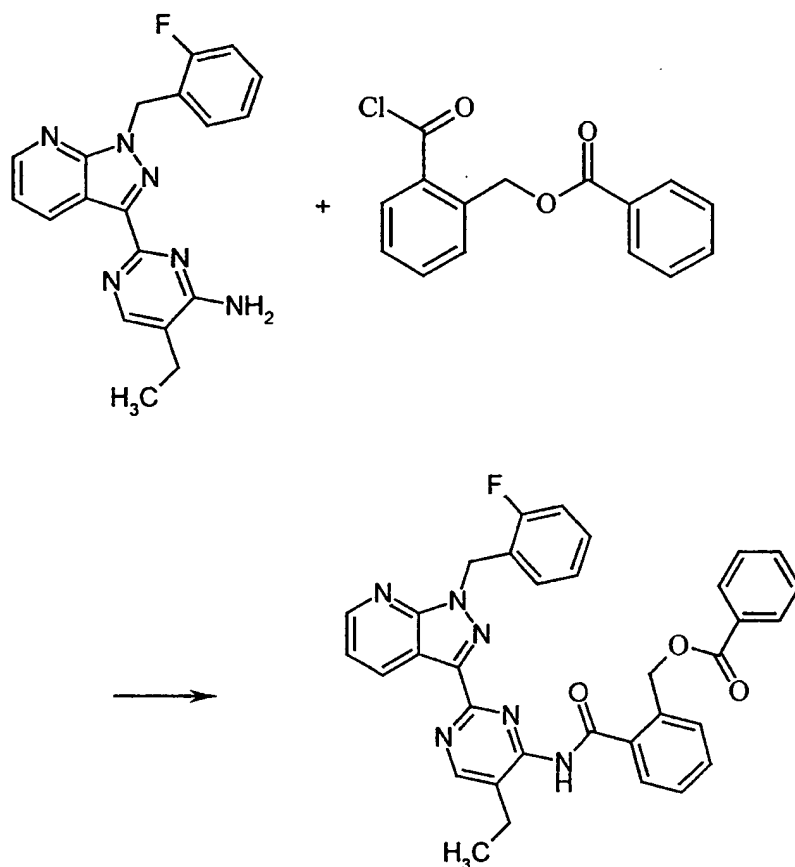
Rf (SiO_2 , C1E2): 0.41

15

20

Beispiel 81

3-[4-(2-Benzoyloxymethylbenzoylamino)-5-ethylpyrimidin-2-yl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



5

9 mg (0,23 mmol) Natriumhydrid (60%-ige ölige Suspension) werden bei Raumtemperatur in 1 ml Tetrahydrofuran (THF) suspensiert. Eine Lösung von 40 mg (0,11 mmol) des Amins (vgl. Beispiel 80) in 0,8 ml THF wird zugegeben, und anschließend wird eine Lösung von 34,7 mg (0,13 mmol) 2-(Benzoyloxymethyl)benzoylchlorid zugegeben. Nach 30 min werden 5 ml (0,12 mmol) Natriumhydrid (60%-ig) und 14 mg (0,05 mmol) des vorstehenden Säurechlorids erneut zugegeben. Nach 1 h wird die Mischung mit Wasser versetzt, mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase mit 1M Salzsäure und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im

10

15

Vakuum eingedampft. Die Substanz wird aus Cyclohexan/Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 25 mg (37,1% d. Theorie)

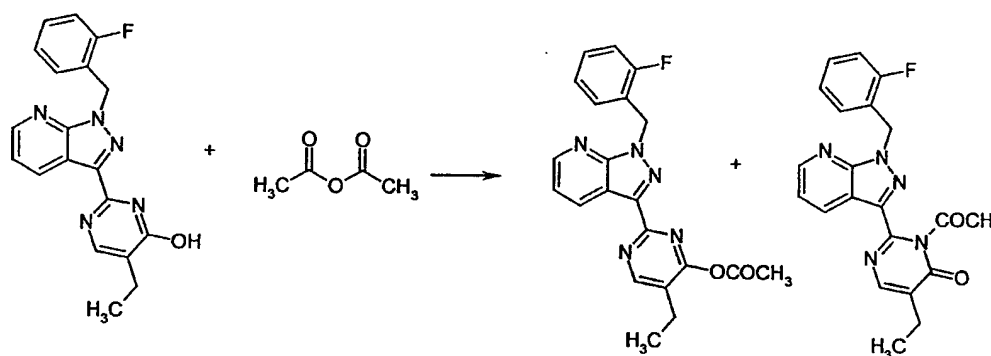
R_f (SiO₂, C1E1): 0,50

5

Beispiel 82

3-(4-Acetoxy-5-ethyl-pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin und 3-(3-acetyl-5-ethyl-pyrimidin-4-on-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin

10



15

73.8 mg (0.21 mmol) der Hydroxypyrimidinverbindung (hergestellt aus 25A und 2-Formylbutansäureethylester analog Beispiel 36) werden in 2 mL Dichlormethan gelöst und mit 27.9 mg (0.27 mmol) Triethylamin und 25.9 mg (0.25 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Die Lösung wird drei Stunden bei RT gerührt, in Essigester aufgenommen, einmal mit Wasser gewaschen und die wäßrige Phase einmal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden noch zweimal mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Ausbeute:

20

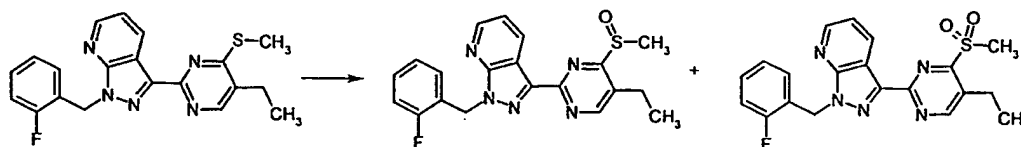
42.0 mg (50.8% d. Th.)

R_f (SiO₂, C1E2): 0.5

Beispiel 83

3-(5-Ethyl-4-(methylsulfinyl)-pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin und 3-(5-Ethyl-4-(methylsulfonyl)pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

5



45.2 mg (0.12 mmol) des Methylthioethers (hergestellt aus der in Beispiel 60
verwendeten Chlorverbindung durch Umsetzung mit Natriummethanthiolat in
Toluol) und 30.8 mg (0.18 mmol) MCPBA in 2 mL Dichlormethan werden bei 0°C
gerührt. Nach drei Stunden wird das Reaktionsgemisch mit Natriumbicarbonatlösung
und Essigester versetzt, abgetrennt, getrocknet und einrotiert.

Die Substanz wird zur Reinigung an 8 g Kieselgel 60 (Korngröße 0,040-0,063 mm)
mit Cyclohexan/Essigester 1:1 bis 1:4 als Eluenten chromatographiert.

B: Ausbeute: 36.0 mg (76.4 % d. Th.). Rf (SiO₂, C1E2): 0.057

C: Ausbeute: 7.1 mg (14.5 % d. Th.). Rf (SiO₂, C1E2): 0.79

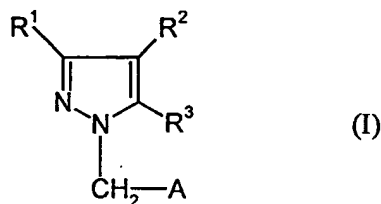
20

25

20

Patentansprüche

1. Substituierte Pyrazol-Derivate der allgemeinen Formel (I)



5

in welcher

10 R¹ für einen gesättigten oder aromatischen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der über ein Stickstoffatom gebunden sein kann,

und der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch einen Rest der Gruppe (i) substituiert ist, bestehend aus

15 Wasserstoff, Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, das seinerseits
20 durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁴ substituiert sein kann,

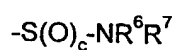
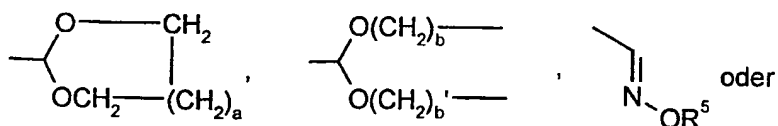
25

worin

R^4 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder einem Rest der Formel

5



substituiert ist,

10

worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind, und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

15

R^5 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

20

R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das

25

seinerseits durch Halogen substituiert sein kann,

oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder

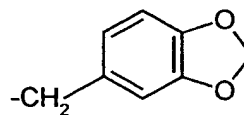
Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R^6 und R^7 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5-bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest $-NR^8$ enthalten kann,

worin

R^8 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls

durch Halogen substituiert
sind,

und mindestens einem Rest aus der Gruppe (ii) substituiert ist, bestehend aus

5

5
einem 3-8-gliedrigen Ring, der gesättigt, ungesättigt oder partiell
ungesättigt sein kann, 1-4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂
enthält und der auch über N gebunden sein kann, wobei Imidazolyl,
Imidazoliny, Imidazolidiny, Morpholiny, Piperidiny, Piperaziny,
10 Pyrrolidiny, Triazolyl, Pyrroly, Thiomorpholiny, s-Oxothiomorpho-
linyl und S,S-Dioxothiomorpholino besonders bevorzugt sind, und der
gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch
einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der zwei Sauerstoffatome als
Ringglieder enthält und mit dem 3-8-gliedrigen Ring eine bicyclische
15 Einheit oder eine Spiroeinheit bildet, und/oder Hydroxy, Cyano,
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl oder Alkoxy-carbonyl mit
jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, wobei Alkyl, Acyl und
Alkoxy-carbonyl, durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl,
geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder
20 Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein
können,

und

25 einem Arylring mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, der durch
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen
substituiert ist,

und

30 (C₂-C₁₀)Alkenyl, (C₂-C₁₀)Alkiny, (C₇-C₂₀)Alkyl, das gegebenenfalls
substituiert ist durch Aryl, Heteroaryl, Halogen, Cyano, Dialkylamino,
Cycloalkyl, Alkylamin, Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl,

geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁴

5 worin

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet

10 und
(C₁-C₆)Alkyl, das 1- bis 3-fach durch Aryl, Heteroaryl, Halogen(e), Cyano, Dialkylamino, Alkylamino oder Cycloalkyl substituiert ist,

 und

15 Acyl, das durch Halogen(e), besonders bevorzugt Fluor, oder Acyloxy, Arylthio oder Heteroarylthio substituiert ist,

 und

20 -NO oder Resten der Formeln -SO₃H oder -S(O)_dR⁹,

 worin

 d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

25

R⁹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme

30

gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

5

und

einem Rest der Formel $\text{PO}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$,

worin

10

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

15

und

Oxycycloalkyl mit 3 bis 8 Ringgliedern oder Resten der Formeln $-\text{CON}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, $-\text{C}=\text{NH}(\text{NH}_2)$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ oder $(\text{CO})_e\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$

20

worin

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

25

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen gesättigten oder ungesättigten 3- bis 10-gliedrigen Ring mit bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bedeuten, wobei die genannten Reste gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Koh-

30

lenstoffatom, Heterocyclyl, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und im Fall, daß $e = 1$ bedeutet,

R^{12} und R^{13} auch unter Einbeziehung des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bilden können, der gegebenenfalls bis zu 3-fach substituiert sein kann durch Hydroxy, Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen,

und im Fall, daß $e = 0$ bedeutet,

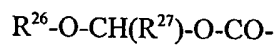
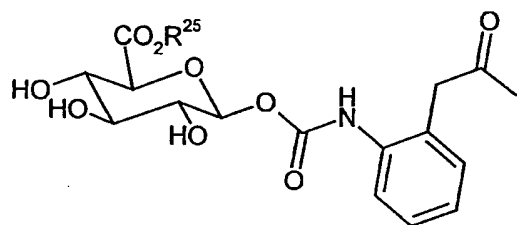
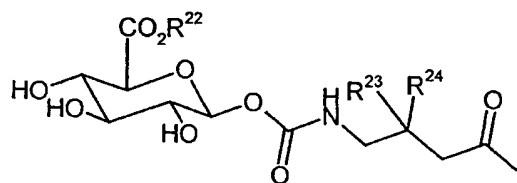
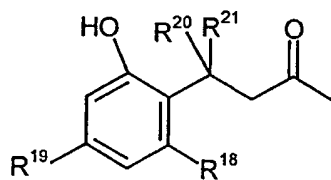
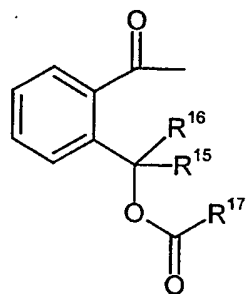
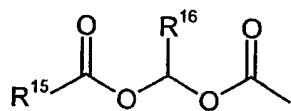
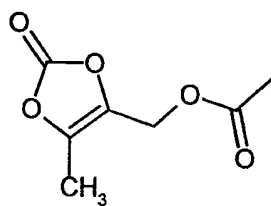
R^{12} und R^{13} auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 14 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-SO_2R^{14}$ bedeuten können

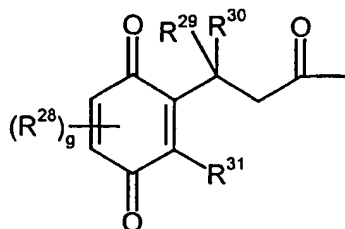
worin

R^{14} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

R^{12} und R^{13} auch Reste der Formeln





bedeuten

worin

5

R^{15} - R^{16} und R^{18} - R^{31} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und

15

R^{17} Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

mit der Maßgabe, daß im Fall, daß $e = 0$ bedeutet, R^{12} und R^{13} nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen,

20

oder

R^1 für einen Purinrest steht, der gegebenenfalls bis zu dreifach durch Halogen, Azido, Cyano, Hydroxy, Amino, Monoalkylamino mit bis zu 5 Kohlenstoffen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Alkyl

25

mit bis zu 5 Kohlenstoffen und/oder Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffen substituiert sein kann,

5 R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen 6- gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, S und/oder O bilden,

10 der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15 und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{32}R^{33}$ substituiert ist,

worin

20 R^{32} und R^{33} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

25 R^{32} Wasserstoff bedeutet und

R^{33} Acyl bedeutet

30 und/oder gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen oder durch geradkettiges oder

verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

und/oder gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-N=CH-NR^{34}R^{35}$ substituiert ist,

worin

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder für Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Amino, Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_h-NR^{36}R^{37}$ substituiert ist,

worin

h eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{36} und R^{37} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren isomere Formen und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,

in welcher

5 R^1 für einen gesättigten oder aromatischen 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der über ein Stickstoffatom gebunden sein kann,

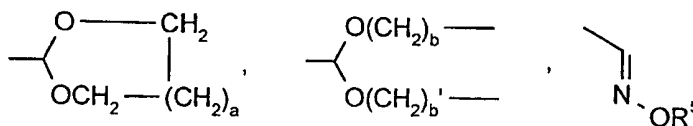
10 und der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch einen Rest der Gruppe (i) substituiert ist, bestehend aus

15 Wasserstoff, Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-OR^4$ substituiert sein kann,

worin

25 R^4 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder einem Rest der Formel



substituiert ist,

worin

5

a, b und b' gleich oder verschieden sind, und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

R⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder
verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

und mindestens einem Rest aus der Gruppe (ii) substituiert ist, bestehend aus

15

einem 3-8-gliedrigen Ring, der gesättigt, ungesättigt oder partiell
ungesättigt sein kann, 1-4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂
enthält und der auch über N gebunden sein kann, wobei Imidazolyl,
Imidazolinyll, Imidazolidinyll, Morpholino, Piperidin, Piperazin,
Pyrrolidin, Triazolyl, Pyrrol, Thiomorpholino, s-Oxothiomorpholino
und S,S-Dioxothiomorpholino besonders bevorzugt sind, und der gege-
benenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch

20

einen 5- oder 6-gliedrigen Ring, der zwei Sauerstoffatome als
Ringglieder enthält und mit dem 3-8-gliedrigen Ring eine bicyclische
Einheit oder eine Spiroeinheit bildet, und/oder Hydroxy, Cyano,
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit
jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, wobei Alkyl, Acyl und
Alkoxycarbonyl, durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl,
geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder
Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein
können,

25

30

und

einem Arylring mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, der durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

5

und

10

(C₂-C₁₀)Alkenyl, (C₂-C₁₀)Alkynyl, (C₇-C₂₀)Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Aryl, Heteroaryl, Halogen, Cyano, Dialkylamino, Cycloalkyl, Alkylamin, Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁴

worin

15

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet

und

20

(C₁-C₆)Alkyl, das 1- bis 3-fach durch Aryl, Heteroaryl, Halogen(e) Cyano, Dialkylamino, Alkylamino oder Cycloalkyl substituiert ist,

und

25

Acyl, das durch Halogen(e), besonders bevorzugt F, oder Acyloxy, Arylthio oder Heteroarylthio substituiert ist,

und

-NO oder Resten der Formeln -SO₃H oder -S(O)_dR⁹,

30

worin

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R⁹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und

einem Rest der Formel PO(OR¹⁰)(OR¹¹),

worin

R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

und

Oxycycloalkyl mit 3 bis 8 Ringgliedern oder Resten der Formeln -CON=C(NH₂)₂, -C=NH(NH₂), -NH-C(=NH)NH₂ oder (CO)_eNR¹²R¹³

worin

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5 R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14
Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14
Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoff-
10 atomen oder einen gesättigten oder ungesättigten 3- bis
10-gliedrigen Ring mit bis zu 5 Heteroatomen aus der
Reihe N, O, S bedeuten, wobei die genannten Reste
gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Koh-
lenstoffatom, Heterocyclyl, Cycloalkyl mit 3 bis 7
Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder
Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen substituiert sein können,

15 und im Fall, daß e = 1 bedeutet,

20 R¹² und R¹³ auch unter Einbeziehung des Stickstoffatoms, an
das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring
mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bilden
können, der gegebenenfalls bis zu 3-fach substituiert
sein kann durch Hydroxy, Alkoxy oder Alkyl mit
jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen,

25 und im Fall, daß e = 0 bedeutet,

30 R¹² und R¹³ auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches
Acyl mit bis 14 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl,
geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder
Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen
oder einen Rest der Formel -SO₂R¹⁴ bedeuten können

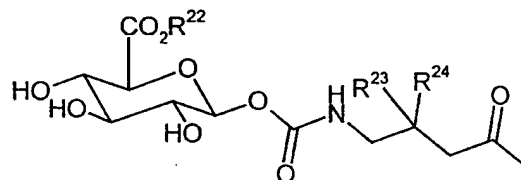
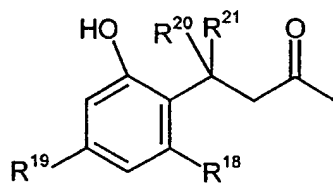
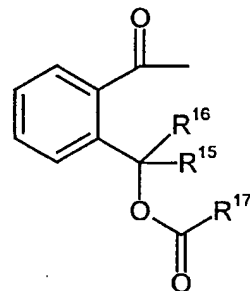
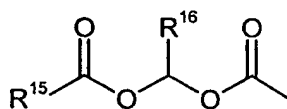
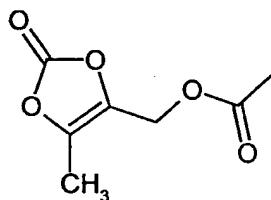
worin

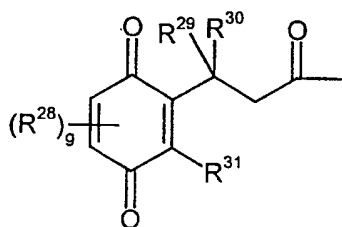
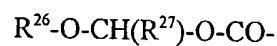
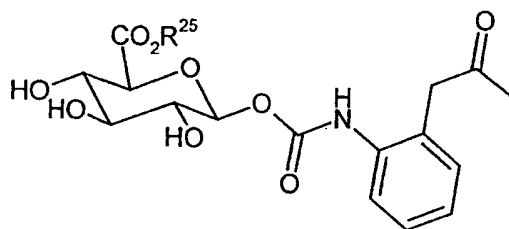
R¹⁴ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

und/oder

R¹² und R¹³ auch Reste der Formeln





bedeuten

worin

5

$R^{15} - R^{16}$ und $R^{18} - R^{31}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und

15

R^{17} Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

mit der Maßgabe, daß im Fall, daß $e = 0$ bedeutet, R^{12} und R^{13} nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen,

oder

5 R¹ für einen Purinrest steht, der gegebenenfalls bis zu dreifach durch Halogen, Azido, Cyano, Hydroxy, Amino, Monoalkylamino mit bis zu 5 Kohlenstoffen, Dialkylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffen und/oder Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffen substituiert sein kann,

10 R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen anellierten Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylring bilden,
die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen,
15 Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
und/oder
20 die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR³²R³³ substituiert sind,

worin

25 R³² und R³³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

30

R³² Wasserstoff bedeutet

und

R^{33} Formyl bedeutet

5 und/oder die oben aufgeführten anellierten Pyridyl-, Pyrimidinyl-,
Pyrazinyl- oder Pyridazinyl-Ringe gegebenenfalls durch Phenyl
substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4
Kohlenstoffatomen substituiert sein kann.

10

A für Thienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Phenyl, Morpholinyl, Pyri-
midyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-
fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges
oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl
15 mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor oder Brom substituiert
sind,

und deren isomere Formen und Salze.

20 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,

in welcher

25 R^1 für einen Pyrimidinrest steht,

25

der gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch einen Rest der
Gruppe (i) substituiert ist, bestehend aus

30

Wasserstoff, Amino, Hydroxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit
jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Cyano oder Halogen
und mindestens einem Rest aus der Gruppe (ii) substituiert ist, bestehend aus

5 einem 5-6-gliedrigen Ring, der gesättigt, ungesättigt oder partiell ungesättigt sein kann, 1-3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthält und der auch über N gebunden sein kann, wobei Imidazolyl, Imidazoliny, Imidazolidiny, Morpholiny, Piperidiny, Piperaziny, Pyrrolidiny, Triazolyl, Pyrrolyl und Thiomorpholiny besonders bevorzugt sind,

10 und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch einen 5-gliedrigen Ring, der zwei Sauerstoffatome als Ringglieder enthält und mit dem 3-8-gliedrigen Ring eine bicyclische Einheit oder eine Spiroeinheit wie beispielsweise einen 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decan- und 1.5-Dioxa-9-azaspiro[5.5]undecanrest bildet, und/oder Hydroxy, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, wobei 15 Alkyl, Acyl und Alkoxycarbonyl durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

20 und einem Tolyrest,

und C₇-Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Cyano,

25 und (C₁-C₅)Alkyl, das 1- bis 3-fach durch Halogen(e), Cyano, Aryl und Acyloxy substituiert ist,

und

30 -NO oder Resten der Formel -S(O)₄R⁹,

worin

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

5

R^9 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 Kohlenstoffatomen oder Thienyl bedeutet,

10

und

einem Rest der Formel $PO(OR^{10})(OR^{11})$,

worin

15

R^{10} und R^{11} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und

20

Resten der Formeln $-NH-C(=NH)NH_2$ oder $(CO)_eNR^{12}R^{13}$

worin

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

25

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die genannten Reste gegebenenfalls durch Aryl mit 6 Kohlenstoffatom, Furyl, Cycloalkyl mit 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy,

30

geradkettiges Alkoxy mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen
substituiert sein können,

und im Fall, daß $e = 1$ bedeutet,

5

R^{12} und R^{13} auch unter Einbeziehung des Stickstoffatoms, an
das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring
mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S bilden
können, der gegebenenfalls bis zu 2-fach substituiert
sein kann durch Hydroxy oder Methyl,

10

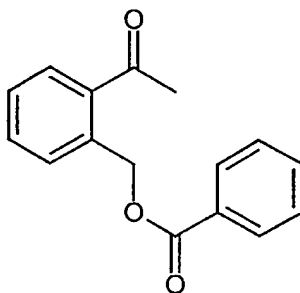
und im Fall, daß $e = 0$ bedeutet,

R^{12} und R^{13} auch geradkettiges Acyl mit bis 14
Kohlenstoffatomen

15

und/oder

R^{12} und R^{13} auch einen Rest der Formel



20

bedeuten

mit der Maßgabe, daß im Fall, daß $e = 0$ bedeutet, R^{12} und R^{13}
nicht gleichzeitig für Wasserstoff stehen,

oder

5 R^1 für einen Purinrest steht, der gegebenenfalls bis zu zweifach durch Halogen, Azido, Amino, Monoalkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffen und/oder Methyl substituiert sein kann,

10 R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Pyridyl-oder Pyrimidinyrning bilden,

A für Phenyl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,

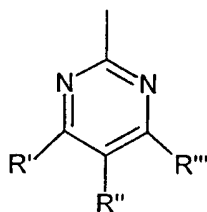
15 und deren isomere Formen und Salze.

20 4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

wobei

R^1 für einen Rest der Formel

25



steht,

worin

5 R' für NH₂ steht,

R'' für gegebenenfalls substituiertes Morpholino, Piperidin, Piperazin,
Pyrrolidin, Triazolyl oder Thiomorpholino steht

10 und

R''' für Wasserstoff oder NH₂ steht.

15 5. Verbindungen nach Anspruch 4, wobei R'' für Morpholinyl steht.

20 6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach
Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
man in Abhängigkeit der verschiedenen Bedeutungen der oben unter R² und R³
aufgeführten Heterocyclen

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II) (II)

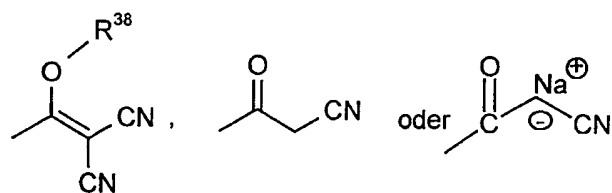
25 R¹-D (II)

in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

30 und

D für Reste der Formeln



steht,

5

in welchen

R^{38} für C_1 - C_4 -Alkyl steht,

10 durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

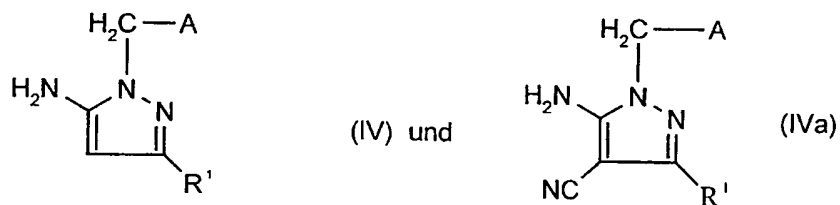


in welcher

15

A die oben angegebene Bedeutung hat

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) oder (IVa)



20

in welcher

A und R^1 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa)
anschließend mit Carbonsäuren, Nitrilen, Formamiden oder
Guanidiniumsalzen cyclisiert,

5

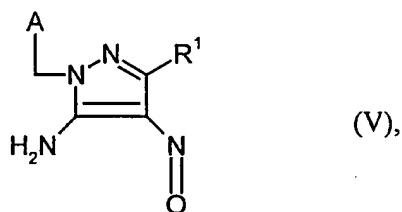
und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit 1,3-
Dicarbonyl-Derivaten, deren Salze, Tautomeren, Enolether oder
Enaminen, in Anwesenheit von Säuren und gegebenenfalls unter
Mikrowellen cyclisiert,

10

oder

[B] im Fall, daß R^2 und R^3 gemeinsam einen Pyrazinring bilden, Verbindungen der
allgemeinen Formel (IV) zunächst durch Nitrosierung in die Verbindungen der
allgemeinen Formel (V)

15



überführt,

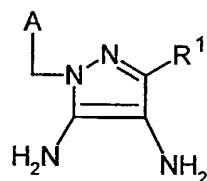
20

in welcher

A und R^1 die oben angegebene Bedeutung haben,

25

in einem zweiten Schritt durch eine Reduktion die Verbindungen der
allgemeinen Formel (VI)



(VI),

in welcher

5

A und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

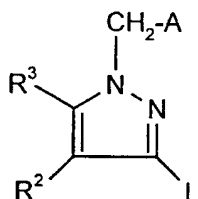
und abschließend mit 1,2-Dicarbonylverbindungen, vorzugsweise wäßriger
Glyoxallösung cyclisiert,

10

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

15



(VII),

in welcher

A¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

20

und

L für einen Rest der Formel $-\text{SnR}^{39}\text{R}^{40}\text{R}^{41}$, ZnR^{42} , Iod, Brom oder
Triflat steht,

worin

5 R^{39} , R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen
bedeuten,

und

10 R^{42} Halogen bedeutet,

15 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

R^1-T (VIII) (VIII),
in welcher

20 R^1 die oben angegebene Bedeutung hat

und

im Fall $L = SnR^{39}R^{40}R^{41}$ oder ZnR^{42}

25

T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

30 im Fall $L = \text{Iod, Brom oder Triflat}$

T für einen Rest der Formel $\text{SnR}^{39}\text{R}^{40}\text{R}^{41}$, ZnR^{42} oder $\text{BR}^{43}\text{R}^{44}$ steht,

worin

5

R^{39} , R^{40} , R^{41} und R^{42} die oben angegebene Bedeutung von R^{39} , R^{40} , R^{41} und R^{42} haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,

10

R^{43} und R^{44} gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

15

in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base,

oder

20

[D] im Fall, daß R^1 für einen gegebenenfalls substituierten Pyrimidinrest steht, Amidine der allgemeinen Formel (IX)



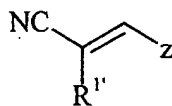
(IX),

25

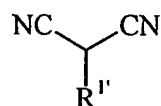
in welcher

A, R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

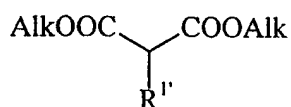
beispielsweise mit Verbindungen der allgemeinen Formel (X), (Xa), (Xb) oder (Xc)



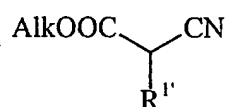
(X)



(Xa)



(Xb)



(Xc)

5

in welchen

$\text{R}^{1'}$ für den oben unter R^1 aufgeführten gegebenenfalls substituierten Cycloalkylrest steht;

10

Alk für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise bis zu vier Kohlenstoffatomen steht;

und

15

Z für eine NH_2 -Gruppe, Monoalkylaminogruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Dialkylaminogruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, einen über den Stickstoff gebundenen Piperidino- oder Morpholinorest, Hydroxyl, Alkoxy mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder Aroyloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht,

20

umsetzt,

und im Fall der Gruppen $-S(O)_cNR^6R^7$ und $-S(O)_cNR^6R^{7'}$ ausgehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zunächst mit Thionylchlorid und in einem zweiten Schritt mit den entsprechenden Aminen umgesetzt

5

und gegebenenfalls die unter X, Y, R^1 , R^2 , R^3 und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Acylierung freier Aminogruppen oder Hydroxygruppen, Chlorierung, katalytische Hydrierung, Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

10

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

15

8. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

20

9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren.

25

10. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.

11. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

30

12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- 5 13. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie.
14. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien.
- 10
15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von sexueller Dysfunktion.
- 15
16. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln mit anit inflammatorischen Eigenschaften.
17. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 11 bis 16, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren oder in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, eingesetzt werden.
- 20

FIG. 1

Stimulation der löslichen Guanylatcyclase durch 3-(4,6-Diamino-5-N-morpholino-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin (Bsp. 16) in Anwesenheit von unterschiedlichen NO-Konzentrationen

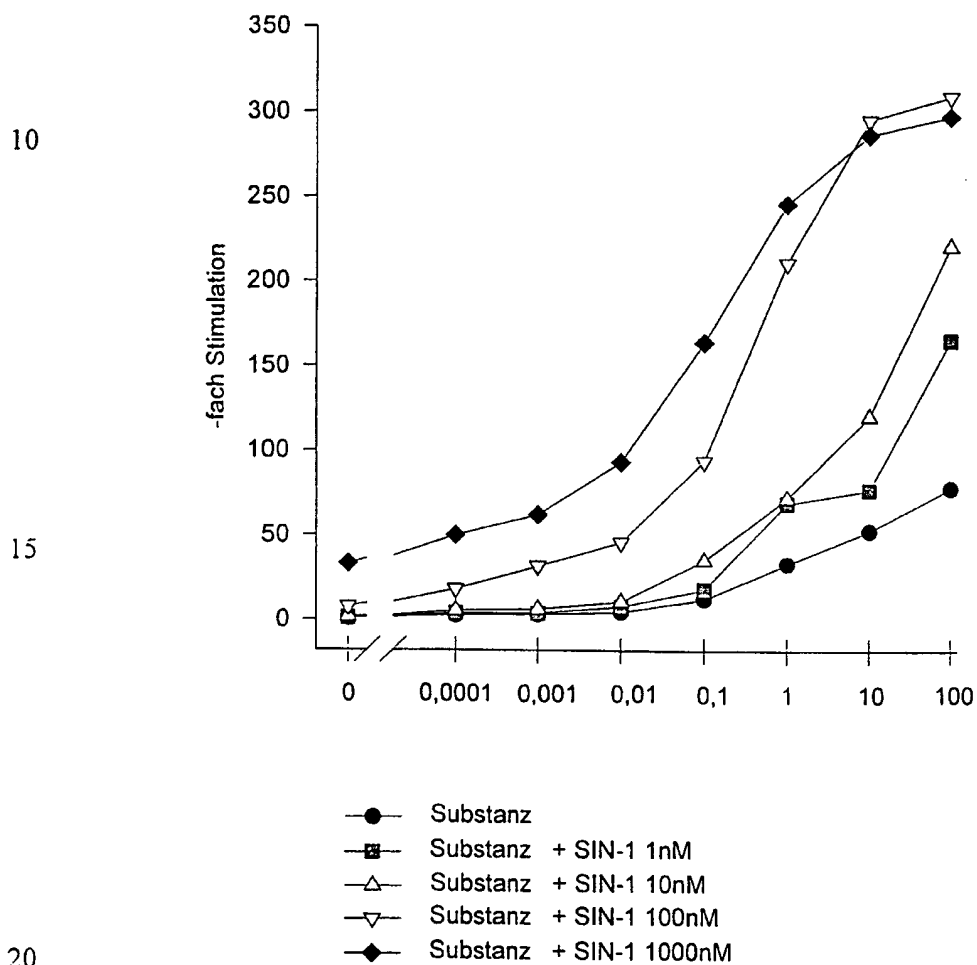
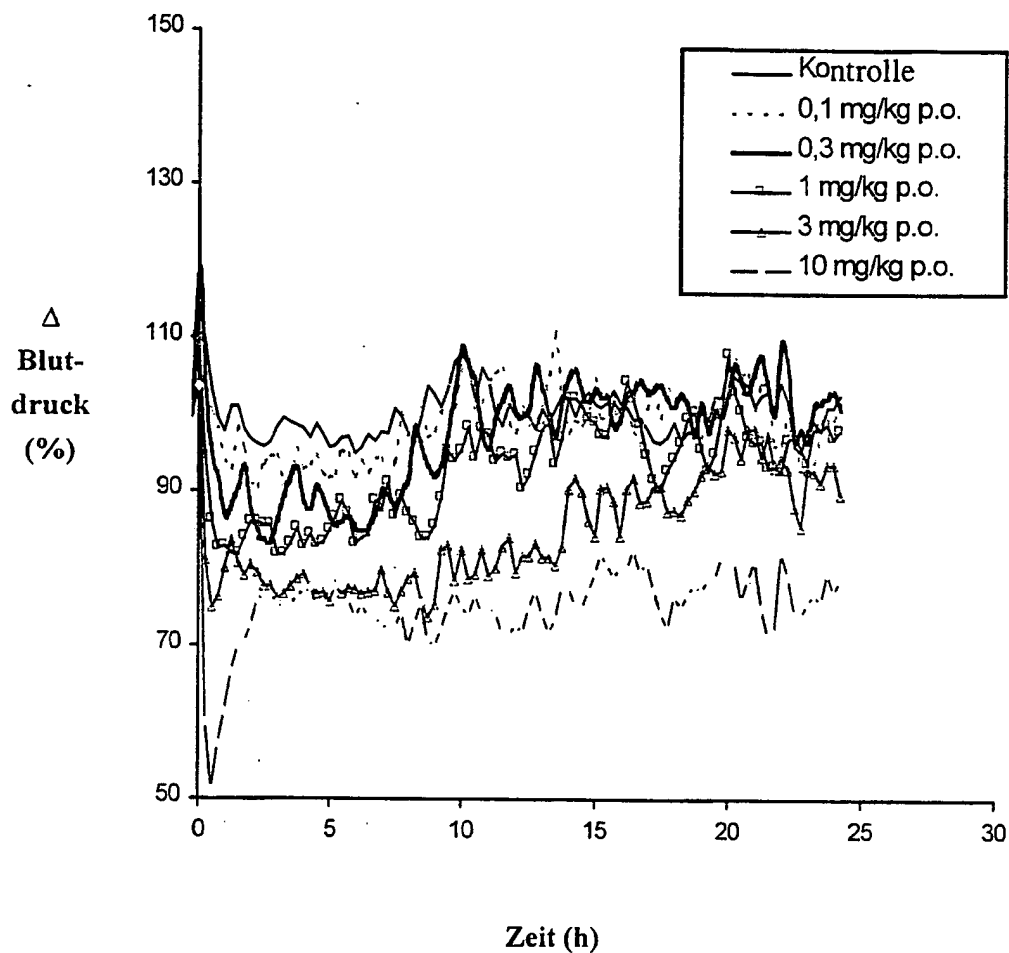


FIG. 2

Wirkung von 3-(4,6-Diamino-5-N-morpholino-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Bsp. 16) auf den mittleren Blutdruck von wachen, spontan hypertensiven Ratten

5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No
 PCT/EP 99/05074

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D471/04 A61K31/435 //(C07D471/04,231:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 086 422 A (GRUPPO LEPETIT S.P.A.; ITALY) 24 August 1983 (1983-08-24) abstract; claims page 63 -page 64; examples 170,174 page 58; example 154	1,7,9-17
X	WO 98 23619 A (STASCH JOHANNES PETER; ROBYR CHANTAL (DE); BAYER AG (DE); DEMBOWSK) 4 June 1998 (1998-06-04) cited in the application abstract; claims page 40 -page 69; examples	1,7,9-17
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 December 1999

Date of mailing of the international search report

11/01/2000

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paisdor, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/05074

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 16507 A (NIEWOEHNER ULRICH ; STASCH JOHANNES PETER (DE); ARLT DIETER (DE); R) 23 April 1998 (1998-04-23) cited in the application page 130 -page 208; examples abstract; claims 2,39-43	1,7,9-17
A	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARM. IND. CO. LTD.; TAIWAN) 16 August 1995 (1995-08-16) cited in the application abstract; claims page 13; example 122	1,7,9-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05074

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0086422 A	24-08-1983	AT 30027 T	15-10-1987
		AU 563591 B	16-07-1987
		AU 1130583 A	25-08-1983
		CA 1225646 A	18-08-1987
		DE 3373904 A	05-11-1987
		DK 27383 A	18-08-1983
		ES 519832 A	01-10-1984
		ES 531980 A	01-09-1985
		ES 531981 A	01-09-1985
		GR 78080 A	26-09-1984
		IE 55156 B	20-06-1990
		JP 1726497 C	19-01-1993
		JP 4012269 B	04-03-1992
		JP 58152885 A	10-09-1983
		NZ 203302 A	08-08-1986
		PH 23645 A	27-09-1989
		US 4500525 A	19-02-1985
		ZA 8300628 A	28-12-1983
WO 9823619 A	04-06-1998	DE 19649460 A	28-05-1998
		AU 5482398 A	22-06-1998
		CZ 9901850 A	11-08-1999
		EP 0944631 A	29-09-1999
		NO 992400 A	19-05-1999
WO 9816507 A	23-04-1998	DE 19642319 A	16-04-1998
		DE 19642320 A	16-04-1998
		DE 19642322 A	16-04-1998
		DE 19642323 A	16-04-1998
		AU 4943097 A	11-05-1998
		CZ 9901309 A	14-07-1999
		EP 0934311 A	11-08-1999
		NO 991732 A	04-06-1999
EP 0667345 A	16-08-1995	PL 332871 A	25-10-1999
		JP 2928079 B	28-07-1999
		JP 7224057 A	22-08-1995
		US 5574168 A	12-11-1996
		DE 69512444 D	04-11-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

P 99/05074

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D471/04 A61K31/435 //(C07D471/04, 231:00, 221:00)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 086 422 A (GRUPPO LEPETIT S.P.A.; ITALY) 24. August 1983 (1983-08-24) Zusammenfassung; Ansprüche Seite 63 -Seite 64; Beispiele 170, 174 Seite 58; Beispiel 154	1, 7, 9-17
X	WO 98 23619 A (STASCH JOHANNES PETER; ROBYR CHANTAL (DE); BAYER AG (DE); DEMBOWSK) 4. Juni 1998 (1998-06-04) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche Seite 40 -Seite 69; Beispiele	1, 7, 9-17

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Dezember 1999

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

11/01/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3010

Bevollmächtigter Bediensteter

Paisdor, B

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 16507 A (NIEWOEHNER ULRICH ; STASCH JOHANNES PETER (DE); ARLT DIETER (DE); R) 23. April 1998 (1998-04-23) in der Anmeldung erwähnt Seite 130 -Seite 208; Beispiele Zusammenfassung; Ansprüche 2,39-43	1,7,9-17
A	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARM. IND. CO. LTD.; TAIWAN) 16. August 1995 (1995-08-16) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche Seite 13; Beispiel I22	1,7,9-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC 99/05074

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0086422 A	24-08-1983	AT 30027 T	15-10-1987
		AU 563591 B	16-07-1987
		AU 1130583 A	25-08-1983
		CA 1225646 A	18-08-1987
		DE 3373904 A	05-11-1987
		DK 27383 A	18-08-1983
		ES 519832 A	01-10-1984
		ES 531980 A	01-09-1985
		ES 531981 A	01-09-1985
		GR 78080 A	26-09-1984
		IE 55156 B	20-06-1990
		JP 1726497 C	19-01-1993
		JP 4012269 B	04-03-1992
		JP 58152885 A	10-09-1983
		NZ 203302 A	08-08-1986
		PH 23645 A	27-09-1989
		US 4500525 A	19-02-1985
		ZA 8300628 A	28-12-1983
W0 9823619 A	04-06-1998	DE 19649460 A	28-05-1998
		AU 5482398 A	22-06-1998
		CZ 9901850 A	11-08-1999
		EP 0944631 A	29-09-1999
		NO 992400 A	19-05-1999
W0 9816507 A	23-04-1998	DE 19642319 A	16-04-1998
		DE 19642320 A	16-04-1998
		DE 19642322 A	16-04-1998
		DE 19642323 A	16-04-1998
		AU 4943097 A	11-05-1998
		CZ 9901309 A	14-07-1999
		EP 0934311 A	11-08-1999
		NO 991732 A	04-06-1999
		PL 332871 A	25-10-1999
EP 0667345 A	16-08-1995	JP 2928079 B	28-07-1999
		JP 7224057 A	22-08-1995
		US 5574168 A	12-11-1996
		DE 69512444 D	04-11-1995

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)